



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 676 988 A5

⑤① Int. Cl.<sup>5</sup>: C 07 K 5/06  
C 07 K 1/00  
A 61 K 31/16

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑳ Gesuchsnummer: 157/88

㉔ Anmeldungsdatum: 18.01.1988

㉓ Priorität(en): 21.01.1987 DE 3701526  
07.03.1987 DE 3707339

㉔ Patent erteilt: 28.03.1991

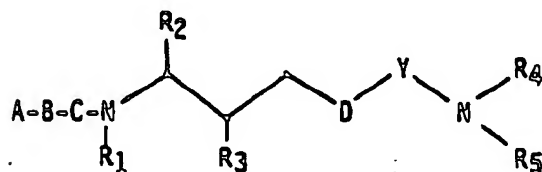
㉔ Patentschrift veröffentlicht: 28.03.1991

㉓ Inhaber:  
Sandoz AG, Basel

㉓ Erfinder:  
Hagenbach, Alexander, Dr., Pfeffingen  
Metternich, Rainer, Dr., Inzlingen (DE)  
Pfenninger, Emil, Dr., Allschwil  
Weidmann, Beat, Dr., Allschwil

㉔ Peptidderivate, ihre Herstellung und Verwendung.

㉔ Es werden Verbindungen der Formel



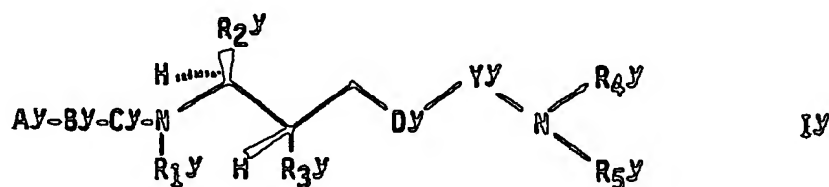
worin A, B, C, D, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und Verfahren zu ihrer Herstellung beschrieben. Diese Verbindungen können zur Herstellung von Arzneimitteln gegen Hypertonie und Herzinsuffizienz verwendet werden.

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft den in den Ansprüchen 1 bis 15 definierten Gegenstand.

Die durch  $R_2$  und  $R_3$  substituierten C-Atome können die R- oder S-Konfiguration besitzen. Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin die durch  $R_2$  und  $R_3$  substituierten C-Atome die in der Formel IV angegebenen Konfiguration besitzen.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I besitzen die Formel IV

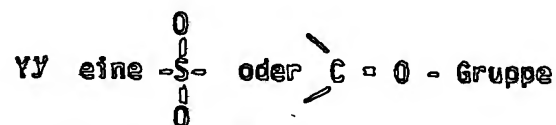


worin

AY tert.-Butyloxycarbonyl, Pivaloyl, Bis(1-Naphthylmethyl)acetyl, Benzoyl oder 1-Adamantylcarbonyl,

BY eine Bindung, Phenylalanin oder  $\beta$ -Cyclohexylalanin,

CY Histidin, Norleucin, Phenylalanin oder Leucin,



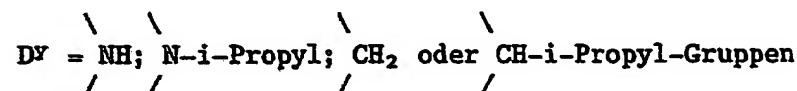
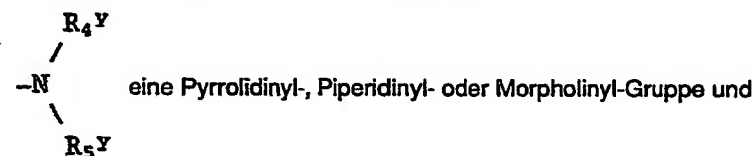
R1Y Wasserstoff oder Methyl,

R2Y Isobutyl, Benzyl, Cyclohexylmethyl oder 1-Adamantylmethyl,

R3Y Hydroxy, Amino oder Gruppen der Formeln  $\text{OCOCH}_3$  oder  $\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ ,

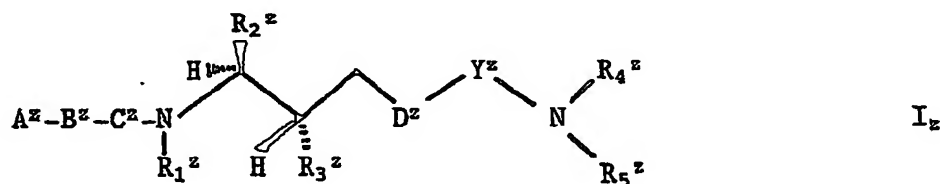
R4Y Wasserstoff, Methyl, i-Propyl, i-Butyl oder n-Butyl,

R5Y Methyl, i-Propyl, i-Butyl oder n-Butyl, oder



bedeuten, mit der Massgabe, dass das Yy für  $-\text{SO}_2-$  steht, falls DY die Gruppen  $-\text{CH}_2-$  oder  $\text{CH}$ -Isopropyl bedeutet.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I besitzen die Formel I<sub>2</sub>

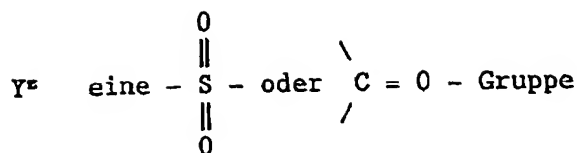


worin

AZ tert. Butyloxycarbonyl oder Bis(1-Naphthylmethyl)acetyl,

BZ eine Bindung, Phenylalaninyl oder  $\beta$ -Cyclohexylalaninyl,

CZ Histidin, Leucin oder Norleucin



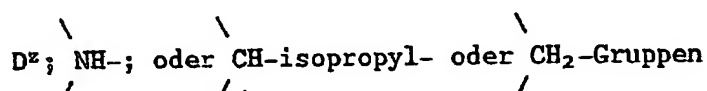
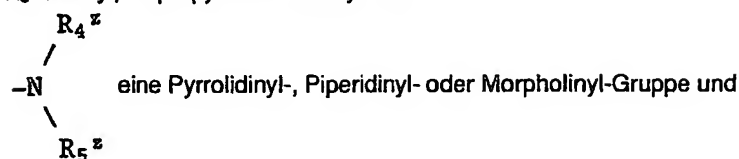
$R_1^z$  Wasserstoff

$R_2^z$  Cyclohexylmethyl oder 1-Adamantylmethyl,

$R_3^z$  Hydroxy oder Amino,

$R_4^z$  Wasserstoff oder Methyl,

$R_5^z$  Methyl, Isopropyl oder Isobutyl oder



25 bedeuten, mit der Massgabe, dass  $Y^z$  für  $-\text{SO}_2-$  steht, falls  $D^z$  die Gruppen  $-\text{CH}_2-$  oder  $\text{CH-}$  Isopropyl bedeutet.

In der Formel I bedeutet  $R_6$  falls es für ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, tert. Butyl, 2,2-Dimethylethyl, Pentyl, Hexyl usw., insbesondere Methyl, tert. Butyl und 2,2-Dimethyl-ethyl, und sofern es durch Aryloxy substituiert ist, insbesondere Phenoxymethyl oder 1- oder 2-Naphthyloxymethyl, vorzugsweise 1-Naphthyloxymethyl, falls es für Cycloalkyl mit 3–7 Kohlenstoffatomen steht Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, falls es für  $(\text{C}_{3-10})\text{Cycloalkyl-(C}_{1-5})\text{alkyl}$  steht, kann cycloalkyl die obigen Bedeutungen besitzen sowie zusätzlich noch Adamantyl bedeuten, insbesondere steht es für Cyclohexylethyl- oder (1-Adamantyl)ethyl, falls es für  $(\text{C}_{6-10})\text{Aryl}$  steht insbesondere Phenyl oder 1- oder 2-Naphthyl-, vorzugsweise 1-Naphthyl falls es für einen Heteroarylrest steht, bedeutet es insbesondere Pyridyl, Thienyl oder Furyl, falls es für einen Heteroarylalkylrest steht, so besitzen der Heteroarylteil und der Alkylteil vorzugsweise die vorgenannten Bedeutungen, falls es für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest steht, bedeutet es insbesondere Ethoxy oder tert. Butoxy und falls es für  $(\text{C}_{6-10})\text{Aryl-(C}_{1-5})\text{-alkoxy}$  steht, besitzt es insbesondere die oben für Aryl und Alkyl angegebenen Bedeutungen und steht vorzugsweise für Benzyl-oxo. A steht dann für die entsprechenden Carbonyl-Verbindungen von  $R_6$ .

$R_7$  besitzt, falls es für  $(\text{C}_{1-5})\text{Alkyl}$  steht, die oben für Alkyl angegebenen Bedeutungen und falls es für Aryl steht, insbesondere die Bedeutungen Phenyl oder 1- oder 2-Naphthyl, insbesondere 1-Naphthyl.

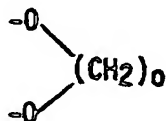
$R_8$  und  $R_9$  besitzen, falls sie für  $(\text{C}_{1-5})\text{Alkyl}$  stehen, die oben für Alkyl angegebenen Bedeutungen und falls sie für Aryl stehen, die Bedeutungen Phenyl, 1- oder 2-Naphthyl vorzugsweise 1-Naphthyl. Die letztere Bedeutung ist für  $R_8$  bevorzugt, während für  $R_9$  die Bedeutung Wasserstoff bevorzugt ist.

In der Gruppe  $\text{R}_{10}\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n(\text{CH}_2)_m$  besitzt  $R_{10}$  bevorzugt die Bedeutung Methyl, n steht vorzugsweise für eine ganze Zahl von 4 bis 12, insbesondere für 7 und m vorzugsweise für 1.

Die hydrophile oder lipophile Aminosäure-Seitenkette in der Bedeutung von  $R_{11}$  kann beispielsweise ein n-Butyl-, Isobutyl-, Benzyl-, 4-Imidazolylmethyl-, 2-Methylthioethyl-, Cyclohexylmethyl- oder ein Pyridylmethyl-Rest sein.

Falls  $R_1$  für  $(\text{C}_{1-5})\text{Alkyl}$  steht, so können die Alkyl-Reste wie oben definiert sein, insbesondere stehen sie für Methyl.

Falls  $R_2$  für  $(\text{C}_{1-10})\text{Alkyl}$  steht, so kann dieses geradkettig oder verzweigt sein und die obigen Alkyl-Reste bedeuten, falls es für ein gegebenenfalls im Cycloalkyl-Teil substituiertes  $(\text{C}_{3-10})\text{Cycloalkyl-(C}_{1-5})\text{alkyl}$  steht, so bedeutet es vorzugsweise Cyclohexylmethyl, wobei das Cycloalkyl gegebenenfalls durch Oxo, Hydroxy substituiert, oder durch einen Rest der Formel



di-substituiert (spiroannelliert) ist, wobei 2 oder 3 bedeutet, Adamantyl, vorzugsweise 1-Adamantylmethyl, falls es für (C<sub>6-10</sub>)Aryl-(C<sub>1-5</sub>)Alkyl steht, so bedeutet es vorzugsweise Benzyl oder Naphthylmethyl und falls es für einen Heteroaralkyl-Rest steht, so bedeutet der Heteroaryl-Teil insbesondere Pyridyl-, Thienyl- oder Furyl-Reste und der Alkyl-Teil ist wie oben definiert.

Falls R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> für einen (C<sub>6-10</sub>)Aryl-(C<sub>1-5</sub>)alkyl-Rest stehen, so bedeuten diese vorzugsweise einen Phenyl-(C<sub>1-5</sub>)-alkyl, insbesondere einen Benzyl-Rest, falls sie für einen Heteroaralkyl-Rest stehen, so bedeutet der Heteroarylteil insbesondere einen Pyridyl-, Thienyl- oder Furyl-Rest und Alkyl steht für die oben angegebenen Reste. Falls R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> für (C<sub>1-5</sub>)Alkyl stehen, so besitzt Alkyl die oben angegebenen Bedeutungen.

Falls R<sub>12</sub> für einen (C<sub>1-5</sub>)Alkylrest steht, so bedeutet Alkyl die oben angegebenen Reste, insbesondere jedoch Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl und 2-Methyl-butyl. Hydroxyalkyl bedeutet vorzugsweise Hydroxymethyl oder Hydroxyethyl. Falls R<sub>13</sub> Aminomethylpyridyl bedeutet, so steht es vorzugsweise für Aminomethyl-2-pyridyl.

In R<sub>14</sub> besitzt (C<sub>1-5</sub>)Alkyl die oben angegebenen Bedeutungen.

Die in den Ansprüchen 7 bis 14 beschriebenen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I können im einzelnen wie folgt durchgeführt werden:

Das Verfahren gemäss Anspruch 7 zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia wird zweckmässigerweise so durchgeführt, dass man die Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III nach einer für Peptid-Kupplungen geeigneten Methode umsetzt. Beispielsweise kann die Umsetzung in Anwesenheit von N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid oder N-Ethyl-N'-(Dimethylaminopropyl)-carbodiimid und N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxybenzotriazol erfolgen, wobei als Lösungsmittel z.B. Dimethylformamid verwendet wird und die Umsetzung bei Temperaturen von 0° bis vorzugsweise Raumtemperatur erfolgt.

Alternativ kann die Reaktion auch erfolgen in Anwesenheit von 50% Propanphosphorsäureanhydrid in Methylenchlorid in Anwesenheit einer Base, wie z.B. N-Methylmorpholin in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid. Die Umsetzung erfolgt zweckmässigerweise bei Temperaturen von 0°C bis zur Raumtemperatur, vorzugsweise bei Raumtemperatur. Bei diesem Verfahren wird zweckmässigerweise vorgängig eine funktionelle Gruppe, insbesondere eine Hydroxygruppe eines der Reaktionspartner durch eine Schutzgruppe, beispielsweise eine BOC-Gruppe (tert. Butyloxy-carbonyl-Gruppe) geschützt.

Die Reduktion der Verbindungen der Formel IV gemäss Anspruch 8 erfolgt nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise mittels katalytischer Hydrierung in Anwesenheit eines geeigneten Katalysators, z.B. Palladium auf Aktivkohle in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Ethanol bei Temperaturen von 0° bis ca. 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und bei Drucken von 1 bis 5 atm, vorzugsweise 1 atm.

Die im Anspruch 9 beschriebene Umsetzung von Verbindungen der Formel V mit Verbindungen der Formel VI, worin X vorzugsweise Chlor bedeutet, erfolgt zweckmässigerweise in Gegenwart einer Base, wie z.B. Triethylamin oder Dimethylformamid bei Temperaturen von ca. 0° bis ca. 50°C vorzugsweise bei Raumtemperatur. Falls Y für C=O steht, kann die Umsetzung auch mit dem entsprechenden Isocyanat R<sub>4</sub>N=C=O erfolgen, wobei Verbindungen der Formel I, worin R<sub>5</sub> die Bedeutung Wasserstoff besitzen, erhalten werden.

Das Verfahren gemäss Anspruch 10 erfolgt durch Einwirkung eines Oxidationsmittels, insbesondere Wasserstoffperoxid, auf Verbindungen der Formel Ia) in einem sauren Lösungsmittel, wie beispielsweise 100% Essigsäure, bei Temperaturen unterhalb der Raumtemperatur, vorzugsweise ca. 10°C.

Das Verfahren gemäss Anspruch 11 erfolgt zweckmässigerweise durch Einwirkung von Natrium in flüssigem Ammoniak bei Temperaturen von ca. -40°C auf Verbindungen der Formel Ig, wobei die Benzylgruppe abgespalten wird. Die hier als Ausgangsverbindung verwendete Verbindung Ig kann gemäss obigem Verfahren nach Anspruch 9 aus entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden.

Das Verfahren gemäss Anspruch 12 ist ein Alkylierungsverfahren, wobei Verbindungen der Formel If bei ca. -40°C in flüssigem Ammoniak zunächst mit Natrium und das Reaktionsprodukt anschliessend mit einem (C<sub>1-4</sub>)Alkylhalogenid, insbesondere (C<sub>1-4</sub>)Alkylbromid umgesetzt wird.

Die katalytische Abspaltung einer Benzylgruppe aus Verbindungen der Formel Ij gemäss Anspruch 13 erfolgt zweckmässigerweise unter Verwendung von Palladium (10% auf Aktivkohle) als Katalysator in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Ethanol, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 Atmosphären bei Temperaturen von Raumtemperatur bis ca. 60°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Die Umsetzung eines Azlactons der Formel IX mit Verbindungen der Formel X gemäss Anspruch 14 erfolgt unter Verwendung von aus der Literatur bekannten Methoden, z.B. in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran oder Chloroform, gegebenenfalls unter Zusatz eines Acylierungskatalysators, wie z.B. 4-Dimethylaminopyridin bei Temperaturen von 0° bis ca. 80°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur oder Rückflusstemperatur von Tetrahydrofuran oder Chloroform.

Die in den obigen Verfahren verwendeten Ausgangsverbindungen sind entweder bekannt (siehe beispielsweise E. Wünsch in: Houben-Weyl, «Methoden der organischen Chemie», Bd. XV/1 und XV/2, «Synthese von Peptiden», Georg Thieme, Stuttgart, 1974) oder können auf an sich bekannte Weise beispielsweise wie in den nachfolgenden Beispielen beschrieben, hergestellt werden.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen der Formel I können auf an sich bekannte Weise isoliert und gereinigt werden. Racemische und/oder diastereomere Gemische können auf an sich bekannte Weise aufgetrennt werden.

Falls die Verbindungen der Formel I saure oder basische Gruppen enthalten, so können diese gegebenenfalls auch Salze bilden, beispielsweise Metallsalze, wie Natriumsalze oder Säureadditionssalze, wie Hydrochloride.

In den nachfolgenden Beispielen sind alle Temperaturen in °C angegeben und sind nicht korrigiert.

#### Beispiel 1:

##### (2R,3S)-3-(tert-Butyloxycarbonylamino)-4-cyclohexyl-2-hydroxybutansulfonsäure dimethylamid

4 g Methansulfonsäuredimethylamid werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0–5° mit 20 ml n-Butyllithium (1,6 M in Hexan) versetzt. Nach ½ h gibt man auf einmal 3,7 g N-tert-Boc-Cyclohexylalinal zu. Nach ½ h giesst man das Reaktionsgemisch auf Ether/2N wässrige Weinsäure, trennt die org. Phase ab, trocknet mit Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum das Lösungsmittel ab. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Ether/Hexan 30–70% chromatographiert. Man erhält das Hauptprodukt als farbloses Öl, das beim Stehenlassen erstarrt. Smp. 86–87°. Als Nebenprodukt erhält man das (2R,3R) Isomere.

#### Beispiel 2:

##### (2R,3S)-3-(tert-Butyloxycarbonylamino)-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-hydroxybutan-sulfonsäure dimethylamid

Analog Beispiel 1 erhält man aus 5,2 g Methansulfonsäure-dimethylamid, 26 ml n-Butyllithium und 6 g des entsprechenden Aldehydes die Titelverbindung. Smp. 48–50°.

#### Beispiel 3:

##### (2R,3S)-3-(tert-Butyloxycarbonylamino)-4-cyclohexyl-2-azido-butansulfonsäure dimethylamid (Zwischenverbindung)

1 g des Nebenproduktes aus Beispiel 1 (2R,3R-Isomeres) wird in 10 ml Toluol gelöst und bei –30° mit 1,5 g Triphenylphosphin, 30 ml HN<sub>3</sub> (ca. 1N Lösung in Benzol) und 0,9 ml Azodicarbonsäure-diethylester versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und filtriert dann das Reaktionsgemisch über Kieselgel ab. Man erhält ein untrennbares Gemisch der Titelverbindung und des (3S)-(tert-Butyloxycarbonyl)-4-cyclohexyl-1-butensulfonsäuredimethylamids.

#### Beispiel 4:

##### (2R,3S)-3-(tert-Butyloxycarbonylamino)-2-hydroxy-4-(2-naphthyl)-butansulfonsäure dimethylamid

Analog Beispiel 1 erhält man aus 1,7 g Methansulfonsäure-dimethylamid, 8,5 ml Butyllithium und 2 g des entsprechenden Aldehyds die Titelverbindung als farbloses Öl.

#### Beispiel 5:

##### (2R,3S)-3-(tert-Butyloxycarbonylamino)-2-hydroxy-5-methyl-hexansulfonsäure dimethylamid

Analog Beispiel 1 erhält man aus 4 g Methansulfonsäuredimethylamid, 60 ml n-Butyllithium und 4 g N-tert-Boc-leucinal die Titelverbindung als Diastereomerengemisch (ca. 2:1).

#### Beispiel 6:

##### (3S,4S)-4-(tert-Butyloxycarbonylamino)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-pentan-sulfonsäure dimethylamid

1 g Methansulfonsäuredimethylamid werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0–5° tropft man 5,1 ml n-Butyllithium zu. Nach ½ h wird 1 g (2S)-2-((1S)-tert-Butyloxycarbonylamino-2-cyclohexyl-ethyl)oxiran zugegeben. Nach 20 min verteilt man zwischen Ether und 2N wässriger Weinsäure, trennt die org. Phase ab, trocknet und dampft ein. Das Rohprodukt wird aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert. Smp. 110–111°.

Beispiel 7:(1S,3S,4S)-4-(tert-Butyloxycarbonylamino)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-isopropyl-pentansulfonsäuredimethylamid

5

Analog Beispiel 6 erhält man aus 0,4 g Isobutansulfonsäure-dimethylamid, 1,5 ml n-Butyllithium und 200 mg Epoxid die Titelverbindung als Diastereomerenmischung (ca. 1:5).

Beispiel 8:

10

(2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-phenylalanyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid

15

330 mg des Sulfonsäureamids aus Beispiel 1 werden in 1 ml Methylenchlorid gelöst und mit 1 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach 1 Stunde wird zwischen 2N wässriger Natriumcarbonat-Lösung und Methylenchlorid verteilt, die org. Phase abgetrennt, mit Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Dann werden 230 mg BocPhePheOH, 225 mg HOBt und ca. 5 ml Methylenchlorid zugegeben. Man kühlt auf 0–5° ab, gibt 170 mg Dicyclohexylcarbodiimid zu und lässt ca. 15 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff wird abfiltriert und das Rohprodukt an Kieselgel mit Ether/Methylenchlorid 50–90% chromatographiert.  $[\alpha]_D^{20} = -29.1^\circ$  (c = 0.6 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

20

Beispiel 9:

25

(2R,3S)-3-(N-BOC-β-Cyclohexylalanyl-β-cyclohexylalanyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid

50 mg des Produktes aus Beispiel 8 werden in 5 ml Ethanol gelöst und 24 h bei 40% atm Wasserstoff über Rh-Alox (5%) hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Produkt aus Benzol lyophilisiert.  $[\alpha]_D^{20} = -46.1^\circ$  (c = 0.6 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

30

Beispiel 10:(2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid

35

Analog Beispiel 8 werden 160 mg Boc-SO<sub>2</sub>-Chatin-NMe<sub>2</sub> (Beispiel 1) mit 100 mg BocPheNleOH, 100 mg HOBt und 80 mg DCC umgesetzt.  $[\alpha]_D^{20} = -32.4^\circ$  (c = 0.2 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Beispiel 11:

40

(2R,3S)-3-(N-BOC-β-Cyclohexylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid

20 mg des Produktes aus Beispiel 10 werden gleich wie im Beispiel 9 hydriert.  $[\alpha]_D^{20} = 38.2^\circ$  (c = 0.1 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

45

Beispiel 12:(2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-histidyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid

50

Analog Beispiel 8 werden 225 mg Boc-SO<sub>2</sub>-Chatin-NMe<sub>2</sub> (Beispiel 1) mit 236 mg BocPheHisOH, 160 mg Hydroxybenzotriazol und 120 mg Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt. Für die Peptidkupplung wird Dimethylformamid anstelle von Methylenchlorid verwendet. Nach Chromatographie MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0–10% erhält man zwei Diastereomere: Diastereomer A:  $[\alpha]_D^{20} = 32.2^\circ$  (c = 0.2 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1; Diastereomer B:  $[\alpha]_D^{20} = 26.0^\circ$  (c = 0.6 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1).

55

Beispiel 13:(2R,3S)-3-[N-(Bis-(1-Naphthylmethyl)acetyl)norleucyl]amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid

60

Analog Beispiel 8 werden 200 mg Boc-SO<sub>2</sub>-Chatin-NMe<sub>2</sub> (Beispiel 1) mit 240 mg N-(Bis-(1-Naphthylmethyl)acetyl)-Nle-OH, 140 mg Hydroxybenzotriazol und 110 mg Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt.  $[\alpha]_D^{20} = -43.9^\circ$  (c = 0.2 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

65

Beispiel 14:(2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-2-amino-4-cyclohexyl-butansulfonsäuredimethylamid

- 5 Analog Beispiel 8 werden 150 mg des Sulfonsäureamidgemisches aus Beispiel 3 mit 100 mg BocPheNleOH, 700 mg Hydroxybenzotriazol und 80 mg Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt. Das Rohprodukt wird in Ethanol gelöst und 4 Stunden bei 20°/1 atm Wasserstoff über Pd/C (10%) hydriert. Chromatographie an Kieselgel mit MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0–5% ergibt die Titelverbindung [ $\alpha$ ]D<sup>20</sup> = –37.1° (c = 0.2 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) sowie Boc-Phe-Nle-SO<sub>2</sub>-DesoxychatinNMe<sub>2</sub> [ $\alpha$ ]D<sup>20</sup> = –26.4° (c = 0.2 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Beispiel 15:(2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)-amido-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid

- 15 Analog Beispiel 8 werden 335 mg des Sulfonamides aus Beispiel 2 mit 290 mg Boc-Phe-NleOH, 200 mg Hydroxybenzotriazol und 158 mg Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt. [ $\alpha$ ]D<sup>20</sup> = –32.6° (c = 0.2 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Beispiel 16:(2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)-amido-4-(4'-oxocyclohexyl)-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid

- 20 200 mg des Produktes von Beispiel 15 werden in 10 ml Tetrahydrofuran/Wasser gelöst und mit ein paar Tropfen Chlorwasserstoffsäure conc. versetzt. Nach 10 Stunden wird zwischen Essigester und wässriger Na-Bicarbonatlösung verteilt, die org. Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. [ $\alpha$ ]D<sup>20</sup> = –45.6° (c = 0.2 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Beispiel 17:(2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-4-(4'-hydroxy-cyclohexyl)-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid

- 30 70 mg des Produktes aus Beispiel 16 werden in 5 ml Methanol gelöst. 10 mg Natriumborhydrid werden zugegeben, 15 min bei Raumtemperatur gerührt und dann zwischen Essigester und 2N wässriger Natriumcarbonat-Lösung verteilt. [ $\alpha$ ]D<sup>20</sup> = –31.1° (c = 0.2 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Beispiel 18:(3S,4S)-4-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-5-cyclohexyl-3-hydroxy-pentansulfonsäuredimethylamid

- 40 Analog zu Beispiel 8 werden 135 mg des Sulfonamides aus Beispiel 6 mit 75 mg Boc-Phe-Nle-OH, 70 mg Hydroxybenzotriazol und 52 ml Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt. [ $\alpha$ ]D<sup>20</sup> = –10° (c = 0.2 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Beispiel 19:(2S,3S,4S)-4-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-isopropyl-pentansulfonsäuredimethylamid

- 50 Analog zu Beispiel 8 werden 47 mg des Diastereomerengemisches aus Beispiel 7 mit 40 mg BocPheNle-OH, 28 mg Hydroxybenzotriazol und 22 mg Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt. Chromatographie an Kieselgel mit Ether/Hexan 50–100% ergibt zwei Diastereomere: A: [ $\alpha$ ]D<sup>20</sup> = –36.4°, B: [ $\alpha$ ]D<sup>20</sup> = –10.0° (c = 0.1 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Beispiel 20:(2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-2-hydroxy-4(2-naphthyl)-butansulfonsäuredimethylamid

- 60 Analog zu Beispiel 8 werden 130 mg Sulfonamid aus Beispiel 4 mit 115 mg Boc-PheNleOH, 85 mg Hydroxybenzotriazol und 65 mg Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt. [ $\alpha$ ]D<sup>20</sup> = –43.7° (c = in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Beispiel 21:(2R,3S)-3-[N-(BIS-(1-Naphthylmethyl)acetyl)-norleucyl]amido-2-hydroxy-5-methyl-hexansulfonsäuredimethylamid

5

Analog zu Beispiel 8 werden 100 mg des Diastereomerengemisches aus Beispiel 5 mit 70 mg Bis-(1-Naphthylmethyl)acetyl-Nle-OH, 70 mg Hydroxybenzotriazol und 51 mg Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt. Man erhält das Produkt als untrennbares Diastereomerengemisch (ca. 2:1).

10 Beispiel 22:(2S,3S)- und (2R,3S)-3-(BOC-Phenylalanyl-norleucyl)-amido-4-cyclohexyl-1-isobutyl-sulfamoylamino-2-butanol

15 Ein Gemisch von 273 mg (2S,3S)-3-(Boc-phenylalanyl-norleucyl)amido-1-amino-4-cyclohexyl-2-butanol und 0,1 ml Triäthylamin in 11 ml Dioxan wird mit einer Lösung von 94 mg Isobutylsulfamoylchlorid in 1 ml Dioxan versetzt und die erhaltene Mischung während 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Äthylacetat gelöst und die Lösung mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure, einer wässrigen Natriumbicarbonat-Lösung und wässriger Kochsalzlösung gewaschen. Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat, Verdampfen im Vakuum und Chromatographie (Silicagel mit Dichlormethan-Methanol 40:1 als Eluiermittel) ergibt die im Titel genannte Verbindung als amorpher Farbstoff,  $[\alpha]_D^{20} = -7^\circ$  ( $c = 0,5$  in Dichlormethan).

20 Ausgehend vom (2R,3S)-3-(Boc-Phenylalaninyl-norleucyl)amido-1-amino-4-cyclohexyl-2-butanol erhält man nach demselben Verfahren (2R,3S)-3-(Boc-Phenylalaninyl-norleucyl)-amido-4-cyclohexyl-isobutyl-sulfamoylamino-2-butanol als einen amorphen Feststoff,  $[\alpha]_D^{20} = -3,2^\circ$  ( $c = 0,5$  in Dichlormethan).

25 Die in diesem Verfahren verwendeten Ausgangsverbindungen werden wie nachfolgend beschrieben erhalten:

30 a) (3S)-3-BOC-amido-4-cyclohexyl-1-nitro-2-butanon  
(Zwischenprodukt)

Zu einer Suspension von 18,0 g Natriumhydrid (80% in Mineralöl) in 180 ml Tetrahydrofuran werden unter Eiskühlung und starkem Rühren eine Lösung von 32,6 ml Nitromethan in 160 ml Tetrahydrofuran und 160 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid zugefügt. Die erhaltene Lösung wird bei Raumtemperatur während 1 Stunde gerührt, danach auf 0° abgekühlt und eine Lösung von 69,9 g N-BOC-L-β-cyclohexylalanin-3,5-dimethylpyrazolid in 700 ml Tetrahydrofuran zugefügt. Nach 20 stündigem Rühren wird das Gemisch mit 600 ml 1N Chlorwasserstoffsäure versetzt, zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit wässriger Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum verdampft. Durch Chromatographie des Rohproduktes an Silicagel unter Verwendung von Toluol/Ethylacetat (6:1) als Eluiermittel erhält man das obige Zwischenprodukt 1 als farblose Kristalle vom Smp. 97–98°.

45 b) (2S,3R)- und (2R,3S)-3-BOC-amino-4-cyclohexyl-1-nitro-2-butanol  
(Zwischenverbindungen 2A und 2B)

2,27 g Natriumborhydrid werden in kleinen Anteilen einer eisgekühlten Lösung von 18,9 g des oben erhaltenen Zwischenproduktes 1 in 190 ml Ethanol zugesetzt. Dann wird während einer Stunde ohne Kühlung gerührt, danach durch Zugabe von 10%iger wässriger Weinsäure unter Kühlung der pH-Wert der Lösung auf 3 gestellt, die Lösung im Vakuum eingedampft, zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit wässriger Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die Behandlung des zurückbleibenden öligen Gemisches zweier Diastereoisomere mit Ether/Hexan ergibt das Isomere 2A vom Smp. 116–118° (Zers.). Die Chromatographie der Mutterlösung an Silicagel unter Verwendung von Hexan/Ether (2:1) als Eluiermittel ergibt das Isomere 2B als Öl.

55 Rf-Werte (Silica Gel, Hexan/Ether 2:1): 2A, 0.136; 2B, 0.106.

60 c) (2S,3SO)- und (2R,3S)-1-Amino-3-BOC-amino-4-cyclohexyl-2-butanol  
(Zwischenverbindungen 3A und 3B)

Zu einem Gemisch von 7,5 g der Zwischenverbindungen 2A, die wie oben beschrieben erhalten wurde, und 0,75 g Palladium (10% auf Tierkohle) in 50 ml Methanol in in rter Atmosphäre werden in kleinen Anteilen während 1 Stunde 5,96 g Ammoniumformiat zugesetzt. Nach 17 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Suspension durch Celit filtriert und das Filtrat im Vakuum verdampft. Der Rückstand wird in 2N Chlorwasserstoffsäure aufgenommen, zweimal mit Ether gewaschen und die wässrige Phase durch Zu-



gabe von Natriumbicarbonat alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum verdampft. Der schaumige Rückstand wird in das Hydrogenoxalat übergeführt und aus Ether kristallisiert. Es wird das Hydrogenoxalat der Zwischenverbindung 3A vom Smp. 165–166° (Zers.) erhalten.

Das Hydrogenoxalat der Zwischenverbindung 3B, das in analoger Weise aus der Zwischenverbindung 2B erhalten wird, schmilzt bei 137–138° (Zers.).

d) (2S,3S)- und (2R,3S)-3-BOC-Amino-1-Cbz-amino-4-cyclohexyl-2-butanol  
(Zwischenverbindungen 4A und 4B)

4,18 ml Benzylchloroformiat werden einer Lösung von 5,28 ml Triäthylamin und 6,3 g Zwischenverbindung 3A, die gemäss dem obigen Verfahren erhalten wurde, in 120 ml Dichlormethan bei einer Temperatur von 2 bis 5° zugesetzt und die erhaltene Lösung bei Raumtemperatur während 30 Minuten gerührt. Danach wird mit Dichlormethan verdünnt und mit 0,25N Chlorwasserstoffsäure, gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum verdampft. Chromatographie des Rückstandes an Silicagel unter Verwendung von Toluol/Ethylacetat (3:1) als Eluiermittel ergibt die Zwischenverbindung 4A als ein schwach gelbliches Öl.

Unter Verwendung desselben Verfahrens erhält man, ausgehend von Zwischenverbindung 3B, die Zwischenverbindung 4B als Öl.

e) (2S,3S)- und (2R,3S)-3-Amino-1-Cbz-amino-4-cyclohexyl-2-butanol  
(Zwischenverbindungen 5A und 5B)

8,06 g der Zwischenverbindung 4A werden unter Kühlung in 80 ml des Gemisches von Essigsäure/konz. Chlorwasserstoffsäure (9:1) eingetragen und die erhaltene Lösung bei Raumtemperatur während 1 Stunde gerührt und danach zur Trockene eingedampft. Hierbei wird das Hydrochlorid der Zwischenverbindung 5A als farbloser Schaum erhalten.

Unter Verwendung desselben Verfahrens erhält man aus der Zwischenverbindung 4B das Hydrochlorid der Zwischenverbindung 5B.

f) (2S,3S)- und (2R,3S)-3-(BOC-Phenylalaninyl-norleucinyl)amino-1-Cbz-amino-4-cyclohexyl-2-butanol  
(Zwischenverbindungen 6A und 6B)

4,06 ml Diphenylphosphorylazid und 4,94 ml Triäthylamin werden nach und nach einer eisgekühlten Lösung von 6,68 g BOC-Phe-Nle-OH und 6,3 g rohem Hydrochlorid der Zwischenverbindung 5A in Dimethylformamid zugesetzt und die erhaltene klare Lösung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, danach im Vakuum konzentriert, in Dichlormethan aufgenommen und die Dichlormethan-Lösung mit 0,25N Chlorwasserstoffsäure, gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand an Silicagel chromatographiert (Dichlormethan/Ethanol 49:1 als Eluiermittel) und das erhaltene Produkt aus Dichlormethan/Hexan kristallisiert. Das so erhaltene Zwischenprodukt 6A schmilzt bei 167–168° (Zers.).

Unter Verwendung desselben Verfahrens, ausgehend von der Zwischenverbindung 5B, erhält man die Zwischenverbindung 6B vom Smp. 150–151° (Zers.).

g) (2S,3S)- und (2R,3S)-1-Amino-3-(BOC-Phenylalaninyl-norleucinyl)-amino-4-cyclohexyl-2-butanol  
(Zwischenverbindungen 7A und 7B)

7,0 g der Zwischenverbindung 6A und 0,7 g Palladium auf Aktivkohle (10%) in 140 ml Methanol werden bei Raumtemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre bei Atmosphärendruck während 1,5 Stunden hydriert und anschliessend das Gemisch mit Dichlormethan verdünnt und durch Celit filtriert. Nach Verdampfen des Filtrats im Vakuum und Kristallisation des Rückstandes aus Methanol/Ether erhält man die Zwischenverbindung 7A als farblose Kristalle vom Smp. 140–141°,  $[\alpha]_D^{20} = -38,5^\circ$  (c = 1 in Methanol).

Unter Verwendung desselben Verfahrens erhält man ausgehend von der Zwischenverbindung 6B die Zwischenverbindung 7B als farblose Kristalle vom Smp. 168–169° (Zers.),  $[\alpha]_D^{20} = -25,6^\circ$  (c = 1 in Methanol).

Beispiel 23:

(2S,3S)-3-(BOC-Phenylalaninyl-norleucinyl)amido-4-cyclohexyl-1-dimethylsulfamoylamino-2-butanol

Analog zu Beispiel 22 erhält man unter Verwendung von Dimethylsulfamoylchlorid anstelle Isobutylsulfamoylchlorid die Titelverbindung,  $[\alpha]_D^{20} = -11^\circ$  (c = 0.1 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Beispiel 24:(2RS,3S)-3-(N-Benzoyl-dehydrophenylalaninyl-norleucyl)-amido-1-dimethylsulfamoyl-amino-5-methyl-2-hexanol

5

Analog zu Beispiel 21 erhält man unter Verwendung von N-Benzoyldehydrophenylalaninyl-norleucin anstelle von BOC-Phe-Nle-OH die Titelverbindung als Diastereomergemisch (ca. 2:1) vom Smp. 194–196° (Zers.).

10 Beispiel 25:N-(3-Cyclohexylpropionyl)-norleucin  
(Zwischenprodukt)

15 Eine Lösung von 1,31 g Norleucin in 22 ml 1N wässrigem Natriumhydroxid wird unter Eiskühlung mit einer Lösung von 1,92 g 3-Cyclohexylpropionsäurechlorid in 22 ml Ether versetzt und das Gemisch 1 Stunde bei 0°C gerührt. Anschliessend wird mit 0,25 N Salzsäure sauer gestellt, das Gemisch 2x mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Ether/Hexan ergibt die Titelverbindung vom Smp. 138–139°C.

20 Beispiel 26:25 (2S,3S)-3-(3-Cyclohexyl-propionyl-norleucyl)amido-1-Cbz-amino-4-cyclohexyl-2-butanol  
(Zwischenprodukt)

Analog zu Beispiel 22f erhält man, unter Verwendung von 3-Cyclohexyl-propionyl-norleucin (Beispiel 25) anstelle von BOC-Phe-Nle-OH, die Titelverbindung als amorphe Substanz.

30 Beispiel 27:(2S,3S)-3-(3-Cyclohexyl-propionyl-norleucyl)amido-1-amino-4-cyclohexyl-2-butanol  
(Zwischenprodukt)

35 Analog zu Beispiel 22g) erhält man durch Hydrierung der Verbindung des Beispiels 26 die Titelverbindung als amorphe Substanz.

Beispiel 28:40 (2S,3S)-3-(3-Cyclohexyl-propionyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-1-dimethylsulfamoylamino-2-butanol

Analog zu Beispiel 22 erhält man, unter Verwendung von (2S,3S)-3-(3-Cyclohexyl-propionyl-norleucyl)amido-1-amino-4-cyclohexyl-2-butanol und Dimethylsulfamoylchlorid, die Titelverbindung,  $[\alpha]_D^{20} = -25.7^\circ$  (c = 1 Methanol) als amorphe Substanz (sintert ab 78°C)

45

Zwischenprodukte:N-(Bis-1-Naphthylmethyl)-acetyl-Nle-OH

50 660 mg Bis-(1-Naphthylmethyl)-essigsäure und 280 mg Norleucinmethylester werden in Methylenchlorid gelöst und auf 0° gekühlt. Man gibt 400 mg Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt ca. 15 Stunden bei Raumtemperatur. Vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff wird abfiltriert, das Filtrat eingedampft, in Methanol gelöst und mit 200 mg Natriumhydroxid (gelöst in Wasser) versetzt. Nach 2 Stunden säuert man mit 2N Chlorwasserstoffsäure an, extrahiert mit Methylenchlorid, trocknet und dampft ein. Das Rohprodukt wird aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert. Smp. 157–159°.

55

Bis-(1-Naphthylmethyl)-essigsäure

60 4,6 g Natrium werden in 100 ml Ethanol aufgelöst. Dazu gibt man 16 g Malonsäurediäthylester und 40 g 1-Chlormethylnaphthalin. Dann wird 24 Stunden am Rückfluss gekocht, abgekühlt und die ausgefallenen Salze durch Zugabe von Eiswasser gelöst. Die org. Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit Ether extrahiert und die v. reinigten org. Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird in eine Mischung von 50 ml Wasser, 700 ml Äthanol und 20 g Kaliumhydroxyd eingetragen und 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Dann wird abgekühlt, mit Salzsäure conc angesäuert und mit Ether extrahiert. Die Etherlösung wird getrocknet, eingedampft und der Rückstand auf 180–200° erhitzt.

65

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der glasige Rückstand in Methylenchlorid gelöst und mit Hexan ausgefällt. Smp. 171–172°.

(1-tert-Butyloxycarbonylamino-6-cyclohexyl-äthyl)-oxiran

6 g Natriumhydrid-Dispersion (80% in Weissöl) werden in einem Gemisch von 60 ml Dimethylsulfoxid und 30 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Es wird auf 0–5° gekühlt, und eine Lösung von 13 g Trimethylsulfoniumjodid in 50 ml Dimethylsulfoxid zutropft. Nach 10 min gibt man 50 ml t-Boc Cyclohexylalaninal (0,54 M in Toluol) zu, und lässt auf Raumtemperatur erwärmen. Das Reaktionsgemisch wird mit Eiswasser verdünnt, die org. Phase abgetrennt, 4x mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Chromatographie an Kieselgel mit Ether/Hexan 10–30% ergibt die Titelverbindung neben wenig des Diastereomeren (Verhältnis ca. 3:1). Smp. 58–59°.

Beispiel 29:

(2R,3S)-3-[N-(1-Adamantyl)propionyl]norleucyl]amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid

Analog zu Beispiel 8 erhält man, unter Verwendung von N-[3-(1-Adamantyl)propionyl]-norleucin anstelle von BOC-PhePheOH, die Titelverbindung,  $[\alpha]_D^{20} = -27.5^\circ$  (c = 1 in Methanol).

Die Ausgangsverbindung Adamantylpropionylnorleucin, Smp. 119–120°, wird analog Beispiel 25 aus Adamantylpropionylchlorid und Norleucin hergestellt.

Beispiel 30:

(2R,3S)-3-(N-BOC-β-Cyclohexylalanyl-histidyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid

Analog Beispiel 8 werden 190 mg BOC-SO<sub>2</sub>-Chatin-NMe<sub>2</sub> (Beispiel 1) mit 201 mg BOC-Cha-His-OH, in Anwesenheit von 70 mg Hydroxybenzotriazol und 102 mg Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Methanol/Methylenchlorid 1–10% an Kieselgel chromatographiert. ( $[\alpha]_D^{20} = -38,9^\circ$  (c = 0.2 in Methylenchlorid)).

Beispiel 31:

(2R,3S)-3-[N-(BIS-(1-Naphthylmethyl)acetyl)histidyl]amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid

Analog Beispiel 8 werden 80 mg BOC-SO<sub>2</sub>Chatin-NMe<sub>2</sub> (Beispiel 1) mit 100 mg N-(Bis-(1-Naphthylmethyl)acetyl)-His-OH, in Anwesenheit von 50 mg Hydroxybenzotriazol und 44 mg Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und das Rohprodukt mit Methanol/Methylenchlorid 1–10% chromatographiert.  $[\alpha]_D^{20} = -17.1^\circ$  (c = 0.2 in Methylenchlorid).

Beispiel 32:

((2R,3S)-3-[N-BOC-β-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)alanyl]norleucyl]amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid

Analog Beispiel 8 werden 96 mg BOC-SO<sub>2</sub>-Chatin-NMe<sub>2</sub> (Beispiel 1) mit 98 mg BOC-Bol-Nle-OH, in Anwesenheit von 35 mg Hydroxybenzotriazol und 50 mg Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt. Das Rohprodukt wird aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert.  $[\alpha]_D^{20} = -52.4^\circ$  (c = 0.2 in Methylenchlorid).

Beispiel 33:

(2R,3S)-3-((N-[2-Methoxy-poly(2-ethoxy)acetyl]phenylalanyl-histidyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid

35 mg H-Phe-His-SO<sub>2</sub>-Chatin-NMe<sub>2</sub> werden mit 60 mg eines Oligomeren Gemisches von Polyethylenglykolsäuren (MG ~350), in Anwesenheit von 13 mg Dicyclohexylcarbodiimid und 10 mg Hydroxybenzotriazol in Methylenchlorid umgesetzt und durch Chromatographie an Kieselgel mit Methanol/Methylenchlorid 5–10% gereinigt.

Beispiel 34:(2R,3S)-3-[N-(Bis-(1-Naphthylmethyl)acetyl)methionyl]amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid

5

Analog Beispiel 8 werden 165 mg BOC-SO<sub>2</sub>-Chatin-NMe<sub>2</sub> (Beispiel 1) mit 203 mg N-(Bis-(1-Naphthylmethyl)acetyl)-Met-OH, in Anwesenheit von 115 mg Hydroxybenzotriazol und 90 mg Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt.  $[\alpha]_D^{20} = -45.3^\circ$  (c = 0.1 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

10 Beispiel 35:(2R,3S)-3-[N-(Bis-(1-Naphthylmethyl)acetyl)methion-(D,L,S-oxid)yl]amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid

15

20 mg der Titelverbindung aus Beispiel 34 werden in Eisessig gelöst und mit 10 mg Natriumperborat versetzt. Nach 1 Stunde wird zwischen Methylenchlorid und ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung verteilt. Die org. Phase wird getrocknet und eingedampft. Man erhält das Produkt als ca. 1:1 Diastereomergemisch.

20 Beispiel 36:(2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-4-(1-adamantyl)-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid

25

Analog Beispiel 8 werden 69 mg BOC-SO<sub>2</sub>-Adatin-NMe<sub>2</sub> mit 61 mg BOC-Phe-Nle-OH, in Anwesenheit von 64 mg Hydroxybenzotriazol und 62 mg N-Ethyl-N-(3-Dimethylaminopropyl)-carbodiimid (EDCI) umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hexan/Essigester (1:1) an Kieselgel chromatographiert. Die Titelverbindung liegt laut <sup>1</sup>H-NMR als Diastereomergemisch (2R, 3S:3S, 3S = 60:40) vor.

30

Die Ausgangsverbindung BOC-SO<sub>2</sub>-Adatin-NMe<sub>2</sub> (69:40-Diastereomergemisch) wird analog Beispiel 1 aus N-tert.-BOC-Adamantylalaninal und Methansulfonsäuredimethylamid hergestellt.

Beispiel 37:(2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-5,5-dimethyl-2-hydroxy-hexansulfonsäuredimethylamid

35

Analog Beispiel 8 werden 235 mg BOC-SO<sub>2</sub>-Neotin-NMe<sub>2</sub> mit 180,3 mg BOC-Phe-Nle-OH, in Anwesenheit von 198 mg Hydroxybenzotriazol und 187 mg EDCI umgesetzt. Das Rohprodukt wird mit Hexan/Essigester (1:2) an Kieselgel chromatographiert. Anschliessende Umkristallisation in Essigester/Hexan ergibt die Titelverbindung als Diastereomergemisch (2R, 3S:2S, 3S = 65:35) mit einem Schmelzpunkt von FP: 159–163°C.

40

Die Ausgangsverbindung BOC-SO<sub>2</sub>-Neotin-NMe<sub>2</sub> (65:35-Diastereomergemisch) wird analog Beispiel 1 aus N-tert.-BOC-Neopentylglycinal und Methansulfonsäuredimethylamid hergestellt.

45 Beispiel 38:(2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäure-pyrrolidinamid

50

Analog zu Beispiel 8 erhält man aus BOC-SO<sub>2</sub>-Chatin-pyrrolidin, welches analog zu Beispiel 1 aus BOC-Cyclohexylalaninal und Methylsulfonylpyrrolidin hergestellt wird, und BOC-Phe-Nle-OH die Titelverbindung.  $[\alpha]_D^{20} = -30.0^\circ$  (c = 0.28 in Äthanol).

Beispiel 39:(2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäure-piperidinamid

55

Analog zu Beispiel 8 erhält man aus BOC-SO<sub>2</sub>-Chatin-piperidin, welches analog zu Beispiel 1 aus BOC-Cyclohexylalaninal und Methylsulfonylpiperidin hergestellt wird, und BOC-Phe-Nle-OH die Titelverbindung.  $[\alpha]_D^{20} = -32.6^\circ$  (c = 0.27 in Äthanol).

60

Beispiel 40:

(2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäure-(4-benzyl)piperazinamid

Analog zu Beispiel 8 erhält man aus BOC-SO<sub>2</sub>-Chatin-(4-benzyl)-piperazin, welches analog zu Beispiel 1 aus BOC-Cyclohexylalaninal und 4-Benzyl-1-methylsulfonylpiperazin hergestellt wird, und BOC-Phe-Nle-OH die Titelverbindung [ $\alpha$ ]D<sub>20</sub> = -25.6° (c = 0.32 in Äthanol).

Die Ausgangsverbindung 4-Benzyl-1-methylsulfonylpiperazin wird analog zu Literaturbeispielen, durch Umsetzung von N-Benzylpiperazin mit Methansulfonylchlorid in Gegenwart von Pyridin in Acetonitril bei -10° bis 30° hergestellt.

Beispiel 41:

(2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäure-piperazinamid

Eine Lösung von 110 mg BOC-Phe-Nle-SO<sub>2</sub>-Chatin-(4-benzyl)piperazin (Beispiel 40) in 120 ml 100% Essigsäure wird mit 20 mg 10% Palladium auf Aktivkohle versetzt und während 6 Stunden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Das Reaktionsgemisch wird über Hyflo filtriert und zur Trockene verdampft. Der Rückstand wird in einem Eis-Wasser-Gemisch gelöst, mit 10% Sodalösung leicht alkalisch gestellt, mit Methylenchlorid extrahiert, getrocknet über Natriumsulfat, filtriert und zur Trockene verdampft.

Der Rückstand wird an Silicagel mit Methylenchlorid, enthaltend 10% Äthanol, chromatographiert. [ $\alpha$ ]D<sub>20</sub> = -22.5° (c = 0.20 in Äthanol).

Beispiel 42:

(2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäure-(4-acetyl)piperazinamid

Analog zu Beispiel 8 erhält man aus BOC-SO<sub>2</sub>-Chatin-(4-acetyl)-piperazin und BOC-Phe-Nle-OH die Titelverbindung. [ $\alpha$ ]D<sub>20</sub> = -19.5° (c = 0.21 in Äthanol).

Die Ausgangsverbindung BOC-SO<sub>2</sub>-Chatin-(4-acetyl)piperazin erhält man, ausgehend von BOC-SO<sub>2</sub>-Chatin-(4-benzyl)piperazin (Beispiel 40), durch Hydrierung analog Beispiel 41 und Umsetzung des erhaltenen BOC-SO<sub>2</sub>-Chatin-piperazins, analog zu Literaturbeispielen, mit Acetylchlorid in Gegenwart von Triäthylamin in Methylenchlorid bei 0°.

Beispiel 43:

(2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäure-[4-(2,5,8,11-tetraoxadodecanyl)carbonyl]piperazinamid

Analog zu Beispiel 8 erhält man aus BOC-SO<sub>2</sub>-Chatin-(4-[2,5,8,11-tetraoxadodecanyl]carbonyl)piperazin und BOC-Phe-Nle-OH die Titelverbindung. [ $\alpha$ ]D<sub>20</sub> = -16.7° (c = 0.12 in Äthanol). Die Ausgangsverbindung BOC-SO<sub>2</sub>-Chatin-(4-[2,5,8,11-tetraoxadodecanyl]carbonyl)piperazin erhält man, gemäss bekannter Methode, durch Umsetzung von 500 mg BOC-SO<sub>2</sub>-Chatin-piperazin (Beispiel 42) mit 260 mg 2,5,8,11-Tetraoxadodecanylcarbonsäure, in Anwesenheit von 240 mg Dicyclohexylcarbodiimid und 320 mg Hydroxybenzotriazol in 10 ml N,N-Dimethylformamid.

Beispiel 44:

(2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäure-(4-methyl)piperazinamid

Analog zu Beispiel 8 erhält man aus BOC-SO<sub>2</sub>-Chatin-(4-methyl)-piperazin, welches analog zu Beispiel 1 aus BOC-Cyclohexylalaninal und 4-Methyl-1-(methylsulfonyl)piperazin hergestellt wird, und BOC-Phe-Nle-OH die Titelverbindung. [ $\alpha$ ]D<sub>20</sub> = -25.0° (c = 0.44 in ETOH).

Beispiel 45:

(2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäure-morpholinamid

Analog zu Beispiel 8 erhält man aus BOC-SO<sub>2</sub>-Chatin-morpholid, welches analog zu Beispiel 1 aus BOC-Cyclohexylalaninal und Morpholin hergestellt wird, und BOC-Phe-Nle-OH die Titelverbindung. [ $\alpha$ ]D<sub>20</sub> = -31.9° (c = 0.87 in Äthanol).

Beispiel 46:

(2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-histidyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäure-piperidinamid

5 Analog zu Beispiel 12 erhält man aus BOC-SO<sub>2</sub>-Chatin-piperidin (Beispiel 39) und BOC-Phe-His-OH die Titelverbindung.  $[\alpha]_D^{20} = -14.1^\circ$  (c = 0.17 in Pyridin).

Beispiel 47:

10 (2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-2-hydroxy-5-methylmercapto-pentansulfonsäuredimethylamid

15 Analog zu Beispiel 8 erhält man aus BOC-SO<sub>2</sub>-Metin-NMe<sub>2</sub> und BOC-Phe-Nle-OH die Titelverbindung.  $[\alpha]_D^{20} = -31.0^\circ$  (c = 0.67 in Äthanol). Die Ausgangsverbindung BOC-SO<sub>2</sub>-Metin-NMe<sub>2</sub> wird analog zu Beispiel 1 aus BOC-Methioninal und Methansulfonsäuredimethylamid hergestellt.

Beispiel 48:

20 (2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-2-hydroxy-5-methylsulfinyl-pentansulfonsäuredimethylamid

25 Eine Lösung von 50 mg BOC-Phe-Nle-SO<sub>2</sub>-Metin-NMe<sub>2</sub> (Beispiel 47) in 0.25 ml 100% Essigsäure wird bei 10° mit 0.01 ml 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung versetzt und weitere 40 Minuten bei 10° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockene verdampft und der Rückstand an Silicagel mit Methylenchlorid, enthaltend 7% Äthanol, chromatographiert. Es resultiert die Titelverbindung als ca. 1:1 Diastereomerengemisch. Smp.: sintern ab 82°.

Beispiel 49:

30 (2R,3R)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-2-hydroxy-4-benzylmercapto-butansulfonsäuredimethylamid

35 Analog zu Beispiel 8 erhält man aus BOC-Cys (BZL)(OH)CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, welches analog zu Beispiel 1 aus BOC-S-Benzyl-L-cysteinol und Methansulfonsäuredimethylamid hergestellt wird, und BOC-Phe-Nle-OH die Titelverbindung.  $[\alpha]_D^{20} = -32.0^\circ$  (c = 0.40 in Äthanol).

40 BOC-S-Benzyl-L-cysteinol wird, analog zu Literaturbeispielen, durch Umsetzung von BOC-5-Benzyl-L-cystein mit 3,5-Dimethylpyrazol in Anwesenheit von Dicyclohexylcarbodiimid in Chloroform und Reduktion des resultierenden BOC-5-Benzyl-L-cystein-3,5-dimethylpyrazolids mit Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol hergestellt.

Beispiel 50:

45 (2R,3R)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-2-hydroxy-4-mercapto-butansulfonsäuredimethylamid

50 Eine Lösung von 300 mg BOC-Phe-Nle-Cys(BZL)(OH)CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> (Beispiel 49) in 8 ml Tetrahydrofuran und 20 ml flüssigem Ammoniak wird bei -40° portionenweise mit 60 mg Natrium versetzt. Die blau gefärbte Reaktionsmischung wird während weiterer 15 Minuten bei -40° gerührt und anschliessend portionenweise mit Ammoniumchlorid versetzt, bis die Blaufärbung verschwindet. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockene verdampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Essigsäureäthylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockene verdampft. Der Rückstand wird an Silicagel mit Methylenchlorid, enthaltend 2% Äthanol, chromatographiert. Es resultiert die Titelverbindung.  $[\alpha]_D^{20} = -33.6^\circ$  (c = 0.30 in Äthanol).

Beispiel 51:

60 (2R,3R)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-2-hydroxy-4-ethylmercapto-butansulfonsäuredimethylamid

Eine Lösung von 300 mg BOC-Phe-Nle-Cys(BZL)(OH)CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> (Beispiel 49) in 8 ml Tetrahydrofuran und 20 ml flüssigem Ammoniak wird, wie in Beispiel 50 beschrieben, mit Natrium und anschliessend Ammoniumchlorid versetzt. Nach der Zugabe von Ammoniumchlorid wird bei -40° eine Lösung von

0,05 ml Äthylbromid in 2 ml Tetrahydrofuran zur Reaktionsmischung gegossen, weitere 10 Minuten bei  $-40^{\circ}$  gerührt und anschliessend, wie in Beispiel 50 beschrieben, aufgearbeitet und gereinigt. Es resultiert die Titelverbindung.  $[\alpha]_{D^{20}} = -37.2^{\circ}$  ( $c = 0.36$  in Äthanol).

5 Beispiel 52:

(2R,3S)-3-[N-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-Glucosyl-1-O)-isobutyryl-phenylalanyl-norleucyl]amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid

10 Analog Beispiel 8 erhält man aus BOC-Phe-Nle-SO<sub>2</sub>-Chatin-NMe<sub>2</sub> (Beispiel 10) und (2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucosyl-1-O)isobuttersäure die Titelverbindung.  $[\alpha]_{D^{20}} = -39.2^{\circ}$  ( $c = 0.68$  in Äthanol).

Die Ausgangsverbindung (2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucosyl-1-O)isobuttersäure wird, analog zu Literaturbeispielen, durch Kondensation von  $\alpha$ -D-Acetobromglucose und 2-Hydroxy-2-methylpropionsäurebenzylester und anschliessender Hydrierung mit 10% Palladium auf Kohle als Katalysator hergestellt.

Beispiel 53:

20 (2R,3S)-3-[N-( $\beta$ -D-Glucosyl-1-O)-isobutyryl-phenylalanyl-norleucyl]amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid

Eine Lösung von 150 mg (2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucosyl-1-O)isobutyryl-Phe-Nle-SO<sub>2</sub>-Chatin-NMe<sub>2</sub> (Beispiel 52) in 5 ml Methanol werden bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 34 mg Natrium in 1.5 ml Methanol versetzt, 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, mit 100 mg des sauren Kationenaustauschers Amberlyst 15 neutralisiert, filtriert und zur Trockene verdampft. Der Rückstand wird an Silicagel mit Methylenchlorid, enthaltend 10% Äthanol, chromatographiert. Es resultiert die Titelverbindung.  $[\alpha]_{D^{20}} = -41.6^{\circ}$  ( $c = 0.30$  in Äthanol).

Beispiel 54:

30 (2S,3S)-3-(N-BOC-Phenylalaninyl-histidyl)amido-1-(n-butylcarbamoylamino)-4-cyclohexyl-2-butanol

402 mg BOC-Phe-His-OH, 322 mg (2S,3S)-3-Amino-1-(n-butylcarbamoylamino)-4-cyclohexyl-2-butanol-hydrochlorid (Zwischenprodukt 8A) und 0,28 ml Triethylamin in 6.7 ml Dimethylformamid werden unter Eiskühlung mit 0.23 ml Diphenylphosphorylazid versetzt, das Gemisch 19 Stunden bei Raumtemperatur verrührt und am Hochvakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und nacheinander mit wässriger Weinsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Chromatographie des Rückstandes (Kieselgel, 4 bar, Methylenchlorid-Ethanol 19:1) ergibt die Titelverbindung, Smp. 141–142°C,  $[\alpha]_{D^{20}} = -11.8^{\circ}$  ( $c = 1$  in Methanol).

Beispiel 55:

45 (2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalaninyl-histidyl)amido-1-(n-butylcarbamoylamino)-4-cyclohexyl-2-butanol

Unter Verwendung von (2R,3S)-3-Amino-1-(n-butylcarbamoylamino)-4-cyclohexyl-2-butanol-hydrochlorid (8B) erhält man analog zu Beispiel 54 die Titelverbindung, Smp. 148–9°,  $[\alpha]_{D^{20}} = -14.5^{\circ}$  ( $c = 1$  in Methanol).

Die in den Beispielen 54 und 55 verwendeten Zwischenprodukte 8A und 8B können wie folgt hergestellt werden:

a) (3S)-3-BOC-amido-4-cyclohexyl-1-nitro-2-butanon  
(Zwischenprodukt 1D)

55 Zu einer Suspension von 18,0 g Natriumhydrid (80% in Mineralöl) in 180 ml Tetrahydrofuran werden unter Eiskühlung und starkem Rühren eine Lösung von 32,6 ml Nitromethan in 160 ml Tetrahydrofuran und 160 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid zugefügt. Die erhaltene Lösung wird bei Raumtemperatur während 1 Stunde gerührt, danach auf 0° abgekühlt und eine Lösung von 69,9 g N-BOC-L- $\beta$ -cyclohexylalanin-3,5-dimethylpyrazolid in 700 ml Tetrahydrofuran zugefügt. Nach 20 stündigem Rühren wird das Gemisch mit 600 ml 1N Chlorwasserstoffsäure versetzt, zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit wässriger Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum verdampft. Durch Chromatographie des Rohproduktes an Silicagel unter Verwendung von Toluol/Ethylacetat (6:1) als Eluiermittel erhält man das obig Zwischenprodukt 1D) als farblose Kristall vom Smp. 97–98°.

b) (2S,3R)- und (2R,3S)-3-BOC-amino-4-cyclohexyl-1-nitro-2-butanol  
(Zwischenprodukte 9A und 9B)

2,27 g Natriumborhydrid werden in kleinen Anteilen einer eiskühlten Lösung von 18,9 g des oben erhaltenen Zwischenproduktes 1D) in 190 ml Ethanol zugeetzt. Dann wird während einer Stunde ohne Kühlung gerührt, danach durch Zugabe von 10%iger wässriger Weinsäure unter Kühlung der pH-Wert der Lösung auf 3 gestellt, die Lösung im Vakuum eingedampft, zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit wässriger Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die Behandlung des zurückbleibenden öligen Gemisches zweier Diastereoisomere mit Ether/Hexan ergibt das Isomere 9B vom Smp. 116–118° (Zers.). Die Chromatographie der Mutterlösung an Silicagel unter Verwendung von Hexan/Ether (2:1) als Eluiermittel ergibt das Isomere 9A als Öl.

RF-Werte (Silica Gel, Hexan/Ether 2:1): 9A, 0.136; 2B, 0.106.

c) (2S,3S)- und (2R,3S)-1-Amino-3-BOC-amino-4-cyclohexyl-2-butanol  
(Zwischenprodukte 10A und 10B)

Zu einem Gemisch von 7,5 g des Zwischenproduktes 9A, das wie oben beschrieben erhalten wurde, und 0,75 g Palladium (10% auf Tierkohle) in 50 ml Methanol in inerter Atmosphäre werden in kleinen Anteilen während 1 Stunde 5,96 g Ammoniumformiat zugeetzt. Nach 17 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Suspension durch Celit filtriert und das Filtrat im Vakuum verdampft. Der Rückstand wird in 2N Chlorwasserstoffsäure aufgenommen, zweimal mit Ether gewaschen und die wässrige Phase durch Zugabe von Natriumbicarbonat alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum verdampft. Der schaumige Rückstand wird in das Hydrogenoxalat übergeführt und aus Ether kristallisiert. Es wird das Hydrogenoxalat des Zwischenproduktes 10A vom Smp. 165–166° (Zers.) erhalten.

Das Hydrogenoxalat des Zwischenproduktes 10B, das in analoger Weise aus der Zwischenverbindung 9B erhalten wird, schmilzt bei 137–138° (Zers.).

d) (2S,3S)-3-BOC-Amino-1-(n-butylcarbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol  
(Zwischenprodukt 11A)

Eine Lösung von 1,15 g des Zwischenproduktes 10A (freie Base) in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird unter Eiskühlung mit 0,45 ml n-Butylisocyanat versetzt, 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen, nacheinander mit 0,25 N Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält die Titelverbindung als rohen Schaum.

Analog erhält man aus dem Zwischenprodukt 10B (freie Base) (2R,3S)-3-BOC-Amino-1-(n-butylcarbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol (Zwischenprodukt 11B) als rohen Schaum.

e) (2S,3S)-3-Amino-1-(n-butylcarbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanolhydrochlorid  
(Zwischenprodukt 8A)

1,39 g des rohen Zwischenproduktes 11A werden in 14 ml Eisessig/conc. Salzsäure (9:1) 1 Stunde bei Raumtemperatur verrührt und im Hochvakuum eingedampft. Der Rückstand wird noch 2x jeweils in Toluol aufgenommen und wieder zur Trockene eingedampft. Man erhält die Titelverbindung als amorphen Schaum.

Analog erhält man aus dem Zwischenprodukt 11B (2R,3S)-3-Amino-1-(n-butylcarbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol-hydrochlorid (Zwischenprodukt 8B) als amorphen Rückstand.

Beispiel 56:

(2S,3S)-3-(N-BOC-Phenylalaninyl-norleucyl)amido-1-(isopropylcarbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol

Eine Lösung von 273 mg (2S,3S)-1-Amino-3-(N-BOC-Phenylalaninyl-norleucyl)-amido-4-cyclohexyl-2-butanol (Zwischenprodukt 12A) in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei 0° mit 0,055 ml Isopropylisocyanat versetzt, 1 Stunde bei Raumtemperatur verrührt und im Hochvakuum eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Methanol/Hexan ergibt die Titelverbindung, Smp. 167–8° (Zers.),  $[\alpha]_D^{20} = -16.2^\circ$  (c = 1 in Methanol).

Das in diesem Beispiel verwendete Zwischenprodukt 12A kann wie folgt hergestellt werden:



a) (2S,3S)- und (2R,3S)-3-BOC-Amino-1-Cbz.-amino-4-cyclohexyl-2-butanol  
(Zwischenprodukte 13A und 13B)

4,18 ml Benzylchloroformiat werden einer Lösung von 5,28 ml Triäthyl-amin und 6,3 g Zwischenverbindung 10A, die gemäss dem Verfahren im Beispiel 55 erhalten wurde, in 120 ml Dichlormethan bei einer Temperatur von 2 bis 5° zugesetzt und die erhaltene Lösung bei Raumtemperatur während 30 Minuten gerührt. Danach wird mit Dichlormethan verdünnt und mit 0,25N Chlorwasserstoffsäure, gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum verdampft. Chromatographie des Rückstandes an Silicagel unter Verwendung von Toluol/Ethylacetat (3:1) als Eluiermittel ergibt das Zwischenprodukt 13A als ein schwach gelbliches Öl.

Unter Verwendung desselben Verfahrens erhält man, ausgehend vom Zwischenprodukt 10B, das Zwischenprodukt 13B als Öl.

b) (2S,3S)- und (2R,3S)-3-Amino-1-Cbz-amino-4-cyclohexyl-2-butanol  
(Zwischenprodukte 14A und 14B)

8,06 g des Zwischenproduktes 13A werden unter Kühlung in 80 ml des Gemisches von Essigsäure/konz. Chlorwasserstoffsäure (9:1) eingetragen und die erhaltene Lösung bei Raumtemperatur während 1 Stunde gerührt und danach zur Trockene eingedampft. Hierbei wird das Hydrochlorid des Zwischenproduktes 14A als farbloser Schaum erhalten.

Unter Verwendung desselben Verfahrens erhält man aus dem Zwischenprodukt 13B das Hydrochlorid des Zwischenproduktes 14B.

c) (2S,3S)- und (2R,3S)-3-(BOC-Phenylalaninyl-norleucinyl)amino-1-Cbz-amino-4-cyclohexyl-2-butanol  
(Zwischenprodukte 15A und 15B)

4,06 ml Diphenylphosphorylazid und 4,94 ml Triäthylamin werden nach und nach einer eisgekühlten Lösung von 6,68 g BOC-Phe-Nle-OH und 6,3 g rohem Hydrochlorid des Zwischenproduktes 14A in Dimethylformamid zugesetzt und die erhaltene klare Lösung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, danach im Vakuum konzentriert, in Dichlormethan aufgenommen und die Dichlormethan-Lösung mit 0,25N Chlorwasserstoffsäure, gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand an Silicagel chromatographiert (Dichlormethan/Ethanol 49:1 als Eluiermittel) und das erhaltene Produkt aus Dichlormethan/Hexan kristallisiert. Das so erhaltene Zwischenprodukt 15A schmilzt bei 167–168° (Zers.).

Unter Verwendung desselben Verfahrens, ausgehend vom Zwischenprodukt 14B, erhält man das Zwischenprodukt 15B vom Smp. 150–151° (Zers.).

d) (2S,3S)- und (2R,3S)-1-Amino-3-(BOC-Phenylalaninyl-norleucinyl)-amino-4-cyclohexyl-2-butanol  
(Zwischenprodukte 16A und 16B)

7,0 g des Zwischenproduktes 15A und 0,7 g Palladium auf Aktivkohle (10%) in 140 ml Methanol werden bei Raumtemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre bei Atmosphärendruck während 1,5 Stunden hydriert und anschliessend das Gemisch mit Dichlormethan verdünnt und durch Celit filtriert. Nach Verdampfen des Filtrats im Vakuum und Kristallisation des Rückstandes aus Methanol/Ether erhält man das Zwischenprodukt 16A als farblose Kristalle vom Smp. 140–141°,  $[\alpha]_D^{20} = -38,5^\circ$  (c = 1 in Methanol).

Unter Verwendung desselben Verfahrens erhält man ausgehend vom Zwischenprodukt 15B das Zwischenprodukt 16B als farblose Kristalle vom Smp. 168–169° (Zers.),  $[\alpha]_D^{20} = -25,6^\circ$  (c = 1 in Methanol).

Beispiel 57:

(2S,3S)-3-[N-(3-Cyclohexylpropionyl)-norleucyl]amido-1-(isopropylcarbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol

Eine Lösung von 135 mg N-(3-Cyclohexylpropionyl)norleucin, 154 mg (2S,3S)-3-Amino-1-(isopropylcarbamoyl)amino-2-butanol-hydrochlorid und 150 ml 1-Hydroxybenzotriazol in 2,6 ml Dimethylformamid wird bei 0°C mit 104 mg N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 0,07 ml Triethylamin versetzt, 1 Stunde bei 0°, dann 15 Stunde bei RT gerührt, wieder auf 0°C gekühlt und der entstandene Dicyclohexylharnstoff abfiltriert. Das Filtrat wird am Hochvakuum eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und nacheinander mit 0,25N Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Chromatographie des Rückstandes (Kieselgel I, 6 bar, Methylenchlorid-Ethanol 19:1) ergibt die amorphe Titelverbindung,  $[\alpha]_D^{20} = -18,0^\circ$  (c = 1 in Methanol).

Die im Beispiel 57 verwendeten Zwischenprodukte können folgendermassen hergestellt werden:

a) N-3-Cyclohexylpropionyl-norleucin

Eine Lösung von 1,31 g L-Norleucin in 22 ml Ether und 22 ml 1N Natronlauge wird bei 0°C mit 1,92 g 3-Cyclohexylpropionsäurechlorid versetzt, 1 Stunde bei 0°C gerührt, anschliessend mit 0,25N Salzsäure sauer hergestellt und 2x mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Ether/Hexan ergibt die Titelverbindung, Smp. 138–9° (Zers.).

b) (2S,3S)-3-Amino-1-(isopropylcarbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol-HCl

Analog zu Beispiel 55d) erhält man, unter Verwendung von Zwischenprodukt 10A und Isopropylisocyanat, (2S,3S)-3-BOC-Amino-1-(isopropylcarbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol. Analog zu Beispiel 55e) wird vom erhaltenen Produkt die BOC-Schutzgruppe abgespalten, man erhält so die amorphe Titelverbindung.

Beispiel 58:(2S,3S)-3-(N-BOC-Phenylalaninyl-norleucyl)amido-1-[bis-(dimethylamino)]phosphorylamido-4-cyclohexyl-2-butanol

Eine Lösung von 273 mg (2S,3S)-3-(N-BOC-Phenylalaninyl-norleucyl)-amido-1-amino-4-cyclohexyl-2-butanol (Zwischenprodukt 16A, vgl. Beispiel 56d) und 0,07 ml Triethylamin in 3,4 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei 0°C mit einer Lösung von 0,076 ml Phosphorsäure-bis(dimethylamid)-chlorid in 3,4 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt. Die entstandene Suspension wird bei Raumtemperatur mit weiteren 6,8 ml Tetrahydrofuran und 3,4 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid und einer Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin versetzt und die klare Lösung 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird im Hochvakuum eingeeengt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, nacheinander mit eis-kalter 0,25N Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Hexan ergibt die Titelverbindung, Smp. 171–2° (Zers.),  $[\alpha]_D^{20} = -27,7^\circ$  (c = 1 in Chloroform).

Beispiel 59:(2S,3S)-3-(N-BOC-Phenylalaninyl-norleucyl)amido-1-(dimethyl-carbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol

Analog zu Beispiel 56 erhält man, unter Verwendung von Dimethylcarbamoylchlorid und Triethylamin anstelle von Isopropylisocyanat, die Titelverbindung, Smp. 157–8°C,  $[\alpha]_D^{20} = -10,0^\circ$  (c = 2 in Methanol)

Beispiel 60:(2S,3S)-3-(N-BOC-Phenylalaninyl-norleucyl)amido-1-(isopropyl-carbamoyl)-isopropylamino-4-cyclohexyl-2-butanol

Eine Lösung von 189 mg N-BOC-Phenylalaninyl-norleucin, 172 mg (2S,3S)-3-Amino-1-(isopropylcarbamoyl)-isopropylamino-4-cyclohexyl-2-butanol (Zwischenverbindung 17) und 150 mg 1-Hydroxybenzotriazol in 3,4 ml Dimethylformamid wird bei 0°C mit 99 mg N-Ethyl-N'-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid-hydrochlorid und 0,07 ml Triethylamin versetzt, eine Stunde bei 0°C und 20 Stunden bei Raumtemperatur verrührt und dann am Rotavapor bei 303°C eingedampft. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen, nacheinander mit kalter 0,25N Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Chromatographie des Rückstandes (Kieselgel, 5 bar, Methylenchlorid-Ethanol) ergibt die Titelverbindung,  $[\alpha]_D^{20} = -5,0^\circ$  (c = 1 in Methanol).

Das in diesem Beispiel verwendete Zwischenprodukt 17 kann wie folgt hergestellt werden:

a) (2S,3S)-3-N-BOC-Amino-1-isopropylamino-4-cyclohexyl-2-butanol

Ein Gemisch von 3,26 g des Zwischenproduktes 10A (s. Beispiel 55c) 1,59 g Natriumcarbonat und 1,02 ml Isopropyljodid in 30 ml Tetrahydrofuran wird 16 Stunden am Rückfluss gekocht, anschliessend die abgekühlte Suspension filtriert und das Filtrat eingedampft. Chromatographie des Rückstandes (Kieselgel, 4 bar, Methylenchlorid-Methanol-konz. Ammoniak 90:9:1) ergibt die Titelverbindung (amorph).

b) (2S,3S)-3-N-BOC-Amino-1-(isopropylcarbamoyl)-isopropylamino-4-cyclohexyl-2-butanol

Eine Lösung von 591 mg des obigen Produktes in 6 ml Tetrahydrofuran wird bei 0°C mit 0,2 ml Isopro-

pylisocyanat versetzt, 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann eingedampft. Chromatographie (Kieselgel, 5 bar, Methylchlorid-Ethanol 19:1) ergibt die amorphe Titelverbindung.

c) (2S,3S)-3-Amino-1-(Isopropylcarbamoyl)-isopropylamino-4-cyclohexyl-2-butanol  
(Zwischenverbindung 17)

Aus dem Verfahrensprodukt der Stufe b) wird die BOC-Schutzgruppe analog Beispiel 55e mittels Eisessig conc. Chlorwasserstoffsäure abgespalten und hierbei die Zwischenverbindung 17 erhalten.

Beispiel 61:

(2S,3S)-3-[N-(1-Adamantylpropionyl)-norleucyl]amido-1-(isopropylcarbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol

Analog zu Beispiel 57 erhält man, unter Verwendung von N-(1-Adamantylpropionyl)norleucin anstelle von N-(3-Cyclohexylpropionyl)norleucin, die Titelverbindung, Smp. 230–1°C,  $[\alpha]_D^{20} = -24.5^\circ$  (c = 1 in Dimethylformamid).

Beispiel 62:

(2S,3S)-3-(N-BOC-Norleucyl)-amido-1-(isopropylcarbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol

Analog zu Beispiel 57 erhält man, unter Verwendung von N-BOC-Norleucin anstelle von N-(3-Cyclohexylpropionyl)norleucin, die Titelverbindung, Smp. 225–6°C (Zers.).

Beispiel 63:

(2S,3S)-3-(Norleucyl)amido-1-(isopropylcarbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol-hydrochlorid  
(Zwischenprodukt)

339 mg des Produktes aus Beispiel 62 werden analog zu Beispiel 55e) mit 3.4 ml Eisessig/conc. Salzsäure behandelt und aufgearbeitet. Man erhält die Titelverbindung als farblosen Schaum.

Beispiel 64:

(2S,3S)-3-N-[1-Benzoyl-amino-2-(1-naphthyl)propenoyl]-norleucyl]amino-4-cyclohexyl-1-(isopropylaminocarbamoyl)amino-2-butanol

Eine Lösung von 168 mg des Produktes von Beispiel 63, 120 mg 5-(1-Naphthyl-methyliden)-2-phenyl-4-oxazolone (Azlacton aus 1-Naphthaldehyd und N-Benzoylglycin) und 0.056 ml Triethylamin in 2.7 ml Chloroform wird mit einer Spatelspitze 4-Dimethylamino-pyridin versetzt, 4 Stunden am Rückfluss gekocht und anschliessend eingedampft. Chromatographie des Rückstandes (Kieselgel, 6 bar, Essigester) ergibt die amorphe Titelverbindung,  $[\alpha]_D^{20} = -58.2^\circ$  (c = 1 in Methanol).

Beispiel 65:

(2S,3S)-3-[N-(Bis(1-Naphthyl-methyl)acetyl)-norleucyl]amino-4-cyclohexyl-1-(isopropylcarbamoyl)amino-2-butanol

Analog zu Beispiel 57 erhält man, unter Verwendung von N-(Bis(1-Naphthyl-methyl)acetyl)norleucin anstelle von N-(3-Cyclohexylpropionyl)norleucin, die Titelverbindung, Smp. 173–4°C,  $[\alpha]_D^{20} = -52.0^\circ$  (c = 1 in Methanol).

Beispiel 66:

(2S,3S)-3-(N-Cyclopentyl-carbonyl-phenylalaninyl)-norleucyl]amino-4-cyclohexyl-1-(isopropylcarbamoyl)amino-2-butanol

Kopplung von N-Cyclopentylcarbonyl-phenylalanin und (2S,3S)-3-(Norleucyl)amido-1-(isopropylcarbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol-hydrochlorid (Beispiel 63) analog zu Beispiel 57 ergibt die Titelverbindung, Smp. 213–5°C (Zers.),  $[\alpha]_D^{20} = -18.2^\circ$  (c = 0.5 in Methanol).

Beispiel 67:(2S,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-histidyl)amido-1-(isopropyl-carbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol

- 5 Analog zu Beispiel 57 erhält man, unter Verwendung von N-BOC-Phenylalanyl-histidin anstelle von N-(3-Cyclohexylpropionyl)norleucin, die Titelverbindung als amorphes Pulver,  $[\alpha]_D^{20} = -10,8^\circ$  ( $c = 1$  in Methanol).

In den vorgehenden Beispielen werden folgende Abkürzungen verwendet:

- 10 SO<sub>2</sub>Adatin (2R,3S)-4-(1-Adamantyl)-3-amino-2-hydroxy-butansulfonsäure  
 SO<sub>2</sub>Chatin (2R,3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäure  
 SO<sub>2</sub>Sta (2R,3S)-3-Amino-2-hydroxy-5-methyl-hexansulfonsäure  
 SO<sub>2</sub>-Aminochatin (2R,3S)-2,3-Diamino-4-cyclohexyl-butansulfonsäure  
 SO<sub>2</sub>-Desoxychatin (3S)-3-Amino-4-cyclohexyl-butansulfonsäure  
 SO<sub>2</sub>-Dioxolan (2R,3S)-3-Amino-4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-2-hydroxybutansulfonsäure  
 15 SO<sub>2</sub>-onChatin (2R,3S)-3-Amino-4-(4'-oxocyclohexyl)-2-hydroxy-butansulfonsäure  
 SO<sub>2</sub>-olChatin (2R,3S)-3-Amino-4-(4-hydroxycyclohexyl)-2-hydroxy-butansulfonsäure  
 SO<sub>2</sub>(2-Naphthyl) (2R,3S)-3-Amino-2-hydroxy-4-(2-naphthyl)-butansulfonsäure  
 SO<sub>2</sub>Neotin (2R,3S)-3-Amino-5,5-dimethyl-2-hydroxy-hexansulfonsäure  
 Achps (3S,4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-3-hydroxy-pentansulfonsäure  
 20 Achips (1S,3S,4S)-4-Amino-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-isopropyl-pentansulfonsäure  
 SO<sub>2</sub>-Metin (2R,3S)-3-Amino-5-methylmercapto-2-hydroxypentansulfonsäure  
 SO<sub>2</sub>-Metin(O) (2R,3S)-3-Amino-5-methylsulfinyl-2-hydroxypentansulfonsäure  
 Cys(BZL)(OH)CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> (2R,3R)-3-Amino-4-benzylmercapto-2-hydroxybutansulfonsäure  
 Cys(Et)(OH)CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> (2R,3R)-3-Amino-4-äthylmercapto-2-hydroxybutansulfonsäure  
 25 Cys(OH)CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> (2R,3R)-3-Amino-4-mercapto-2-hydroxybutansulfonsäure

Die erfindungsgemässen Verbindungen weisen pharmakologische Aktivität auf. Sie können zur Herstellung eines Arzneimittels verwendet werden.

- Wie Resultaten von Standard-Tests entnommen werden kann, weisen sie insbesondere für Enzymhemmer typische Wirkungen auf. Die hemmende Wirkung in bezug auf ein spezifisches Enzym hängt selbstverständlich von der Peptidstruktur gesamthaft ab. Die obigen, besonders als Hemmer der Reninaktivität geeigneten Verbindungen bewirken am humanen synthetischen Tetradekapeptidsubstrat bei einer Konzentration von  $10^{-5}$ M bis  $10^{-11}$ M eine 50%ige Hemmung der Enzymaktivität von reinem Humanrenin nach der Methode von F. Cumin et al. (Bioch. Biophys. Acta 913, 10-19 (1987)).

- 35 In der «antibody-trapping»-Methode von K. Poulsen und J. Jørgensen (J. Clin. Endocrin. Metab. 39 [1974] 816-825) hemmen sie die Humanplasmapreninaktivität bei einer Konzentration von  $10^{-5}$ M bis  $10^{-11}$ M.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind daher zur Verwendung für die Prophylaxe und Behandlung von Zuständen geeignet, die durch eine enzymatische Dysfunktion charakterisiert sind und für die eine Hemmung der enzymatischen Aktivität angezeigt ist.

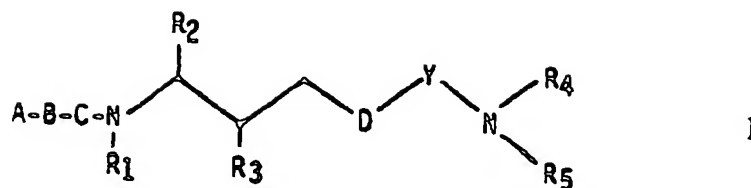
- 40 Als Reninhemmer sind sie z.B. zur Verwendung bei der Prophylaxe und Behandlung der Hypertonie und der Herzinsuffizienz («congestive heart failure») geeignet.

- Für obige Anwendungen hängt die zu verabreichende Dosis von der jeweils verwendeten Verbindung, der Art der Verabreichung und der gewünschten Behandlung ab. Im allgemeinen werden zufriedenstellende Resultate erhalten, falls die Verbindungen in einer täglichen Dosis von 0,02 mg/kg bis ca. 10 mg/kg Tierkörpergewicht verabreicht werden. Für grössere Säugetiere beträgt die empfohlene tägliche Dosis von etwa 1 mg bis etwa 500 mg, zweckmässigerweise verabreicht z.B. oral in Dosen von 0,25 mg bis ca. 500 mg 1-4 mal täglich oder in Retard-Form.

- Bevorzugt für die Prophylaxe und Behandlung der Hypertonie und der Herzinsuffizienz sind die Titelverbindungen der Beispiele 11, 12, 23, 30, 54 und 65, insbesondere der Beispiele 11, 12, 23 und 30 und ganz besonders der Beispiele 12 und 23.

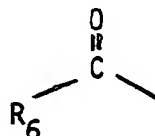
- Die erfindungsgemässen Verbindungen können in freier Form oder, sofern saure oder basische Gruppen anwesend sind, in pharmakologisch verträglicher Salzform verabreicht werden. Solche Salzformen weisen eine Wirkung in derselben Grössenordnung wie die freien Formen auf und können auf bekannte Weise hergestellt werden. Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Zubereitungen enthaltend eine erfindungsgemässe Verbindung in freier Form oder in pharmazeutisch verträglicher Salzform, gegebenenfalls zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen. Solche pharmazeutischen Zubereitungen können zur Verwendung bei enteraler, vorzugsweise oraler Verabreichung formuliert werden, z.B. als Tabletten, oder zur Verwendung bei parenteraler Verabreichung, z.B. als injizierbare Lösungen oder Suspensionen.

**Patentansprüche****1. Eine Verbindung der Formel I**

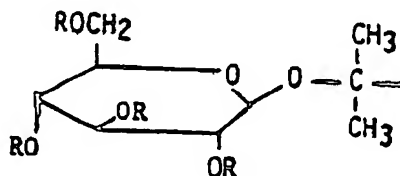


worin A den

Bis(1-naphthylmethyl)acetylrest oder eine Acylgruppe der Formel

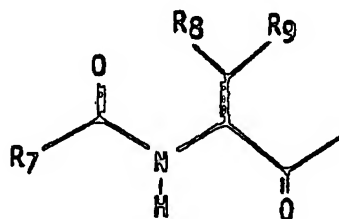


bedeutet, worin  $\text{R}_6$  einen geradekettigen oder verzweigten  $(\text{C}_{6-10})$ Alkylrest der gegebenenfalls durch  $(\text{C}_{1-5})$ Alkoxy oder  $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ Aryloxy substituiert ist, einen  $(\text{C}_{3-7})$ Cycloalkylrest, einen  $(3-10)$ Cycloalkyl- $(1-5)$ -alkylrest, einen  $(\text{C}_{6-10})$ Arylrest, einen 5- oder 6-gliedrigen, ein oder zwei Stickstoffatome, Sauerstoff- oder Schwefelatome oder ein Stickstoffatom und ein Sauerstoffatom und/oder ein Schwefelatom enthaltenden Heteroarylrest oder für einen Heteroaryl- $(\text{C}_{1-5})$ alkylrest, worin der Heteroarylteil 5- oder 6gliedrig ist und ein oder zwei Stickstoffatome, Sauerstoff- oder Schwefelatome oder ein Stickstoffatom und ein Sauerstoffatom und/oder ein Schwefelatom enthält, einen geradekettigen oder verzweigten  $(\text{C}_{1-5})$ Alkoxyrest oder einen  $(\text{C}_{6-10})$ Aryl- $(\text{C}_{1-5})$ alkoxy-Rest, eine Gruppe der Formel  $\text{R}_{10}\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n(\text{CH}_2)_m-$ , worin  $\text{R}_{10}$  einen geradekettigen oder verzweigten  $(\text{C}_{1-5})$ Alkylrest,  $n$  eine ganze Zahl von 1 bis 20 und  $m$  eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeuten, oder eine Gruppe der Formel



worin R Wasserstoff oder Acetyl bedeutet, steht, oder

A eine Gruppe der Formel



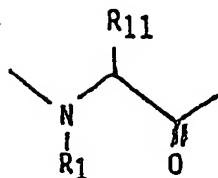
worin

$\text{R}_7$  für einen geradekettigen oder verzweigten  $(\text{C}_{1-5})$ Alkylrest oder einen  $(\text{C}_{6-10})$ Arylrest und

$\text{R}_8$  und  $\text{R}_9$  jeweils für Wasserstoff, einen geradekettigen oder verzweigten  $(\text{C}_{1-5})$ Alkylrest oder einen  $(\text{C}_{6-10})$ Arylrest stehen,

$\text{R}_1$  Wasserstoff oder einen geradekettigen oder verzweigten  $(\text{C}_{1-5})$ Alkylrest bedeutet,

B und C gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder eine Gruppe der Formel

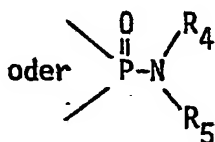
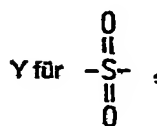


bedeuten,  
 worin  $R_1$  obige Bedeutung besitzt und  $R_{11}$  eine hydrophile oder lipophile Aminosäure-Seitenkette bedeutet,  
 wobei B und C nicht gleichzeitig eine Bindung bedeuten können,

D für  $-O-$  oder  $-N-$  steht, worin  $R_1$  obige Bedeutung besitzt, wobei

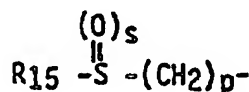


D auch eine Bindung oder  $-CH-$  bedeutet, worin  $R_1$  obige Bedeutung besitzt, falls



steht, worin  $R_4$  und  $R_5$  die nachstehende Bedeutung besitzen.

$R_2$  für einen geradekettigen oder verzweigten  $(C_{1-10})$ Alkylrest, einen im Cycloalkylteil gegebenenfalls substituierten  $(C_{3-10})$ Cycloalkyl- $(C_{1-5})$ alkylrest, einen  $(C_{6-10})$ Aryl- $(C_{1-5})$ alkylrest oder einen Heteroaryl- $(C_{1-5})$ alkylrest, worin der Heteroarylteil 5- oder 6gliedrig ist und ein oder zwei Stickstoffatome, Sauerstoff oder Schwefelatome oder ein Stickstoffatom und ein Sauerstoffatom und/oder ein Schwefelatom enthält, oder für eine Gruppe der Formel

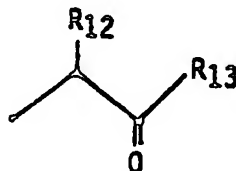


steht, worin

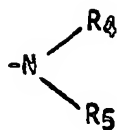
$R_{15}$  Wasserstoff,  $(C_{1-4})$ Alkyl oder Benzyl, s 0 oder 1 und p 1 oder 2 bedeuten,

$R_3$  Wasserstoff, eine Hydroxyl-, eine Aminogruppe oder eine Gruppe der Formel  $-OCOR_2$  bedeutet, worin  $R_2$  obige Bedeutung besitzt.

$R_4$  und  $R_5$  gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff, einen geradekettigen oder verzweigten  $(C_{1-5})$ Alkylrest, einen  $(C_{6-10})$ Aryl- $(C_{1-5})$ alkyl- oder einen Heteroaryl- $(C_{1-5})$ alkylrest, worin der Heteroarylteil 5- oder 6gliedrig ist und ein oder zwei Stickstoffatome, Sauerstoff- oder Schwefelatome oder ein Stickstoffatom und ein Sauerstoffatom und/oder ein Schwefelatom enthält, bedeuten oder für eine Gruppe der Formel



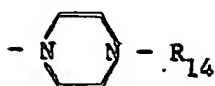
stehen, worin  $R_{12}$  einen geradekettigen oder verzweigten  $(C_{1-5})$ Alkylrest oder einen geradekettigen oder verzweigten  $(C_{1-5})$ Hydroxyalkylrest bedeutet,  $R_{13}$  für einen Hydroxylrest, eine geradekettige oder verzweigte  $(C_{1-5})$ Alkoxygruppe, eine Amino- oder eine  $(C_{1-5})$ Alkylaminogruppe, wobei der Alkylrest geradekettig oder verzweigt ist, eine Aminomethylpyridylgruppe oder eine Benzylgruppe steht, oder der R st



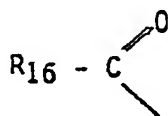
für Gruppen der Formeln



oder

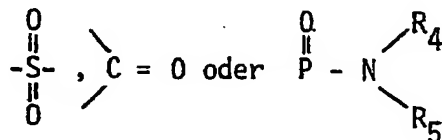


steht, worin  $R_{14}$  Wasserstoff,  $(C_{1-5})$ Alkyl, Benzyl oder eine Gruppe der Formel



bedeutet, worin

$R_{16}$  für  $(C_{1-4})$ Alkyl oder  $(C_{1-4})$ Alkoxy $(C_2H_4O)_q-CH_2-$  steht, wobei  $q$  eine ganze Zahl von 2–5 bedeutet und  $Y$  für



steht, worin  $R_4$  und  $R_5$  obige Bedeutung besitzen.

2. Die Verbindungen nach Anspruch 1

(2S,3S)-3-(N-BOC-Phenylalaninyl-histidyl)amino-1-(n-butylcarbamoylamino)-4-cyclohexyl-2-butanol

(2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalaninyl-histidyl)amido-1-(n-butylcarbamoylamino)-4-cyclohexyl-2-butanol

(2S,3S)-3-(N-BOC-Phenylalaninyl-norleucyl)amido-1-(iso-propylcarbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol

(2S,3S)-3-[N-(3-Cyclohexylpropionyl)norleucyl]amido-1-(isopropylcarbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol

(2S,3S)-3-(N-BOC-Phenylalaninyl-norleucyl)amido-1-[bis-(dimethylamino)]phosphorylamido-4-cyclohexyl-2-butanol

(2S,3S)-3-(N-BOC-Phenylalaninyl-norleucyl)amido-1-(di-methyl-carbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol

(2S,3S)-3-(N-BOC-Phenylalaninyl-norleucyl)amido-1-(iso-propyl-carbamoyl)-isopropylamino-4-cyclohexyl-2-butanol

(2S,3S)-3-[N-(1-Adamantyl-propionyl)-norleucyl]amido-1-(iso-propylcarbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol

(2S,3S)-3-(N-BOC-Norleucyl)-amido-1-(isopropylcarbamoyl)amino-4-cyclohexyl-2-butanol

(2S,3S)-3-N-[1-Benzoyl-amino-2-(1-naphthyl)propenoyl-norleucyl]amino-4-cyclohexyl-1-(isopropylcarbamoyl)amino-2-butanol

(2S,3S)-3-[N-(Bis(1-Naphthyl-methyl)acetyl)-norleucyl]-amino-4-cyclohexyl-1-(isopropylcarbamoyl)amino-2-butanol

(2S,3S)-3-(N-Cyclopentyl-carbonyl-phenylalaninyl-norleucyl)amino-4-cyclohexyl-1-(isopropyl-carbamoyl)amino-2-butanol

(2S,3S)-3-(N-BOC-Phenylalaninyl-histidyl)amido-1-(isopropyl-carbamoyl)-amino-4-cyclohexyl-2-butanol

(2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-phenylalanyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäure-dimethylamid

- (2R,3S)-3-(N-BOC-β-Cyclohexylalanyl-β-cyclohexylalanyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid  
 (2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäure-dimethylamid  
 5 (2R,3S)-3-(N-BOC-β-Cyclohexylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid  
 (2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-histidyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid  
 10 (2R,3S)-3-[N-(BIS-(1-Naphthylmethyl)acetyl)norleucyl]amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid  
 (2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-2-amino-4-cyclohexyl-butansulfonsäuredimethylamid  
 (2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid  
 15 (2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-4-(4'-oxocyclohexyl)-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid  
 (2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-4-(4'-hydroxycyclohexyl)-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid  
 (3S,4S)-4-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-5-cyclohexyl-3-hydroxy-pentansulfonsäuredimethylamid  
 20 (1R,3S,4S)-4-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-isopropyl-pentansulfonsäuredimethylamid  
 (2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-2-hydroxy-4-(2-naphthyl)-butansulfonsäuredimethylamid  
 25 (2R,3S)-3-[N-(Bis-(1-Naphthylmethyl)acetyl)-norleucyl]amido-2-hydroxy-5-(methyl-hexansulfonsäuredimethylamid  
 (2S,3S)- und (2R,3S)-3-(BOC-Phenylalanyl-norleucyl)-amido-4-cyclohexyl-1-isobutylsulfamoylamino-2-butanol  
 (2S,3S)-3-(BOC-Phenylalaninyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-1-dimethylsulfamoylamino-2-butanol  
 30 (2RS,3S)-3-(N-Benzoyl-dehydrophenylalaninyl-norleucyl)-amido-1-dimethylsulfamoyl-amino-5-methyl-2-hexanol  
 (2S,3S)-3-(3-Cyclohexyl-propionyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-1-dimethylsulfamoylamino-2-butanol  
 (2R,3S)-3-[N(1-Adamantyl)propionyl]norleucyl]amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid  
 35 (2R,3S)-3-(N-BOC-β-Cyclohexylalanylhistidyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid  
 (2R,3S)-3-[N-(BIS-(1-Naphthylmethyl)acetyl)histidyl]amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid  
 40 (2R,3S)-3-[N-BOC-β-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)alanyl-norleucyl]amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid  
 (2R,3S)-3-((N-[2-Methoxy-poly(2-ethoxy)acetyl]phenylalanyl-norleucyl))amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid  
 (2R,3S)-3-[N-(BIS-(1-Naphthylmethyl)acetyl)methionyl]amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid  
 45 (2R,3S)-3-[N-(BIS-(1-Naphthylmethyl)acetyl)methion(D,L-S-oxid)yl]amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid  
 (2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-4-(1-adamantyl)-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid  
 50 (2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-5,5-dimethyl-2-hydroxy-hexansulfonsäuredimethylamid  
 (2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäure-pyrrolidinamid  
 (2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäure-piperidinamid  
 55 (2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäure-(4-benzyl)piperazinamid  
 (2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäure-piperazinamid  
 60 (2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäure-(4-acetyl)piperazinamid  
 (2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäure-[4-(2,5,8,11-tetraoxadodecanyl)carbonyl]piperazinamid  
 (2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäure-(4-methyl)piperazinamid  
 65



(2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäure-morpholinamid

(2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-histidyl)amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäure-piperidinamid

(2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-2-hydroxy-5-methyl-mercapto-pentansulfonsäuredimethylamid

(2R,3S)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-2-hydroxy-5-methylsulfinyl-pentansulfonsäuredimethylamid

(2R,3R)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-2-hydroxy-4-benzylmercapto-butansulfonsäuredimethylamid

(2R,3R)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-2-hydroxy-4-mercapto-butansulfonsäuredimethylamid

(2R,3R)-3-(N-BOC-Phenylalanyl-norleucyl)amido-2-hydroxy-4-ethylmercapto-butansulfonsäuredimethylamid

(2R,3S)-3-[N-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucosyl-1-O)-isobutyrylphenylalanyl-norleucyl]amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid

(2R,3S)-3-[N-(β-D-Glucosyl-1-O)-isobutyryl-phenylalanyl-norleucyl]amido-4-cyclohexyl-2-hydroxy-butansulfonsäuredimethylamid

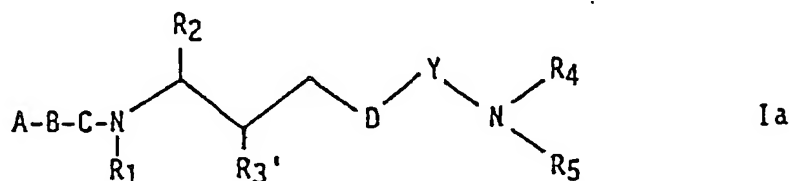
3. Eine Verbindung nach Anspruch 1 als Arzneimittel.

4. Eine Verbindung nach Anspruch 1 als Reninhemmer.

5. Eine Verbindung nach Anspruch 1 als Mittel zur Bekämpfung von Hypertonie und Herzinsuffizienz.

6. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine Verbindung nach Anspruch 1, zusammen mit pharmakologisch verträglichen Hilfs- und/oder Verdünnungstoffen.

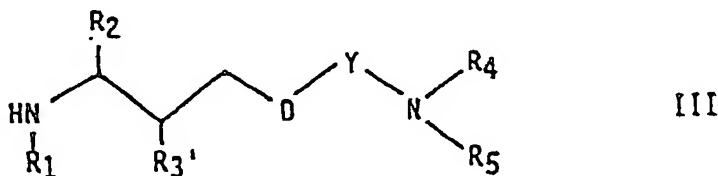
7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia gemäss Anspruch 1



worin A, B, C, D, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und R<sub>3</sub>' für Wasserstoff, Hydroxyl oder einen Rest der Formel -OCOR<sub>2</sub> steht, worin R<sub>2</sub> die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel II,

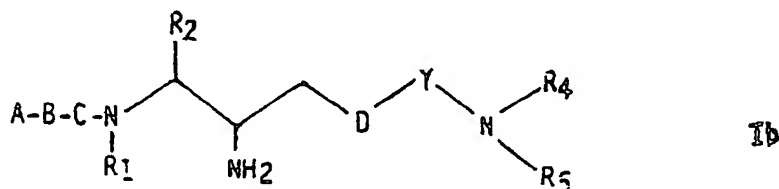
A-B-C-OH II

worin A, B und C die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit Verbindungen der Formel III,

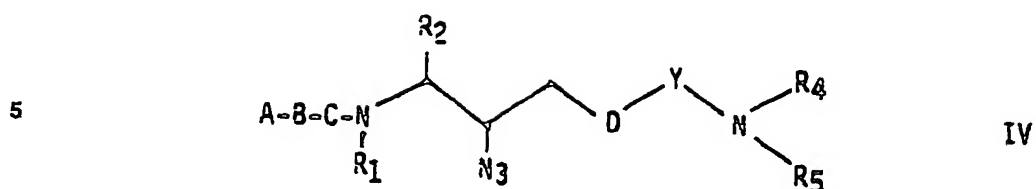


worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, Y und D die im Anspruch 1 angegebene und R<sub>3</sub>' die obige Bedeutung besitzen umsetzt.

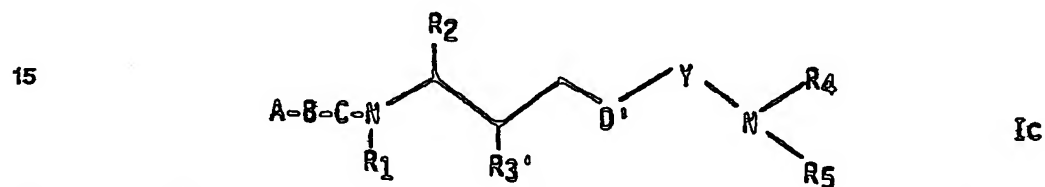
8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ib gemäss Anspruch 1



worin A, B, C, D, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel IV

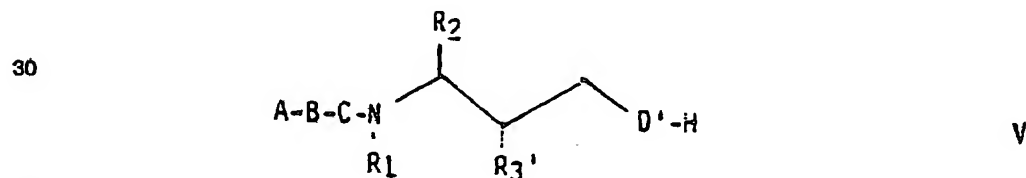


10 worin A, B, C, D, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, reduziert.  
9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ic gemäss Anspruch 1



20 worin A, B, C, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> die im Anspruch 1 und R<sub>3</sub>' die im Anspruch 7 angegebene Bedeutung besitzen und D' für —O— oder

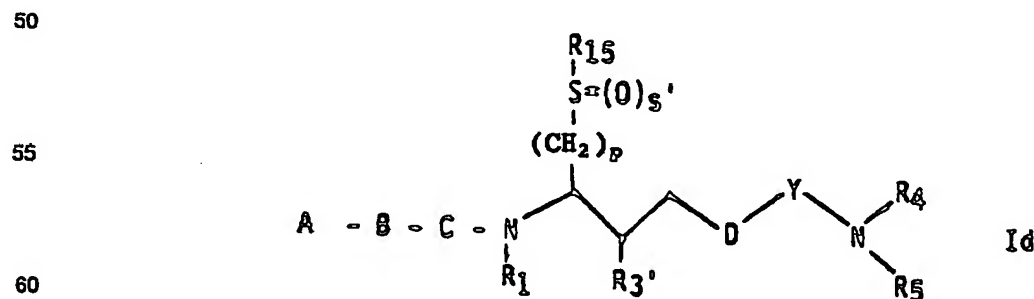
25 mel V



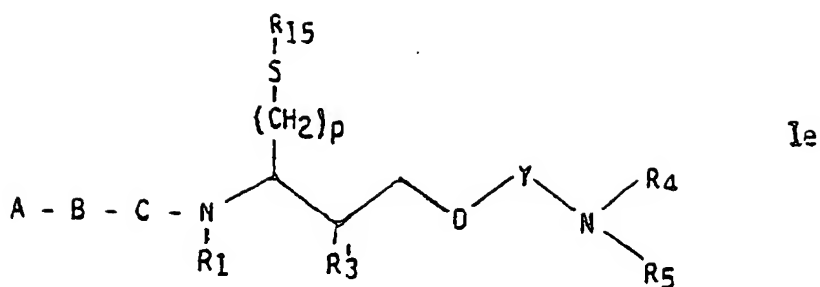
35 worin A, B, C, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die im Anspruch 1 und R<sub>3</sub>' die im Anspruch 7 und D' die oben angegebene Bedeutung besitzen mit einer Verbindung der Formel VI



worin Y, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und X Halogen bedeutet, umgesetzt.  
10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Id gemäss Anspruch 1

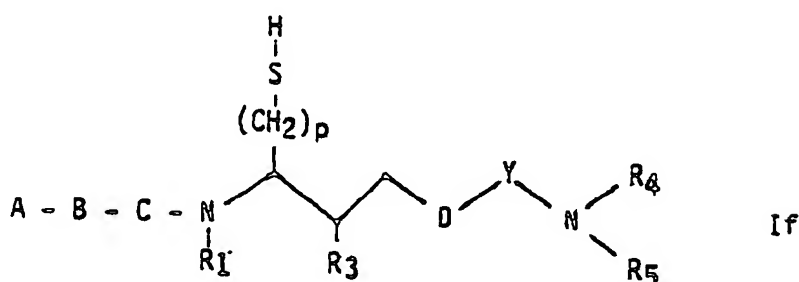


worin A, B, C, Y, R<sub>15</sub>, R<sub>1</sub>, D, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und p die im Anspruch 1 und R<sub>3</sub>' die im Anspruch 7 angegebene Bedeutung besitzen und s' für 1 steht, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel Ic gemäss Anspruch 1

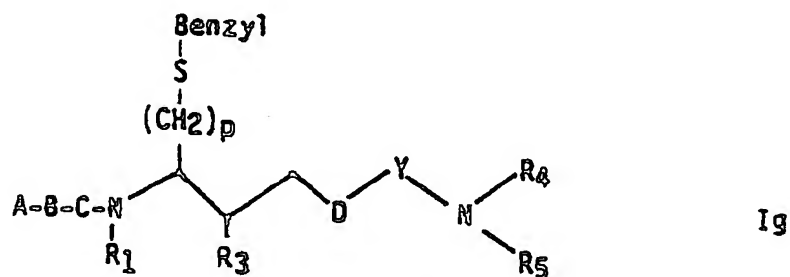


worin A, B, C, Y, R<sub>15</sub>, R<sub>1</sub>, D, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und p die im Anspruch 1 und R<sub>3</sub> die im Anspruch 7 angegebene Bedeutung besitzen, oxidiert.

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel If gemäss Anspruch 1

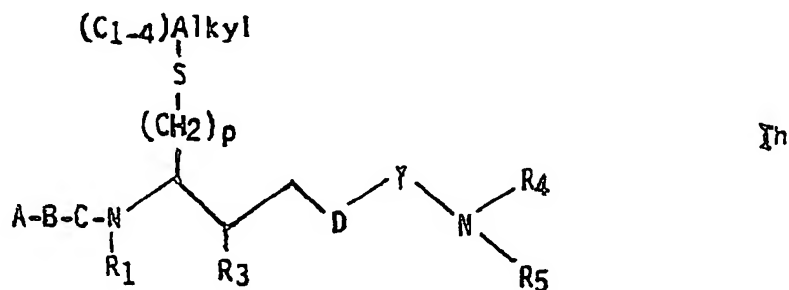


worin A, B, C, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, D, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und p die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Verbindungen der Formel Ig



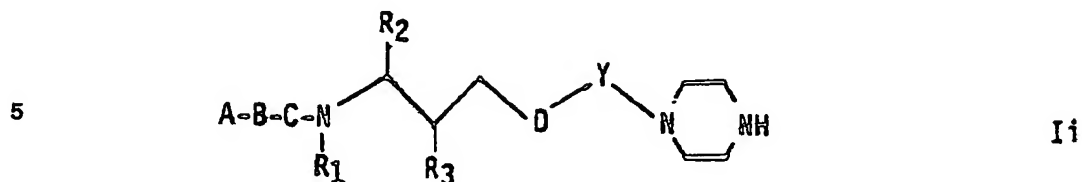
worin A, B, C, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, D, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und p die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, die Benzylgruppe abspaltet.

12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ih gemäss Anspruch 1

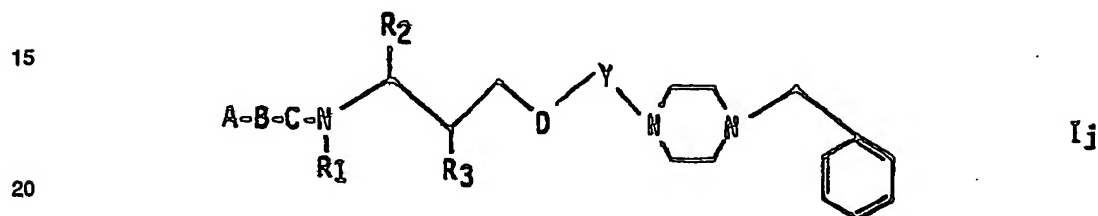


worin A, B, C, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, D, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und p die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, dadurch gekennzeichnet, dass man in Verbindungen der Formel If gemäss Anspruch 11 den (C<sub>1-4</sub>)Alkyl-Rest einführt.

13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ii gemäss Anspruch 1

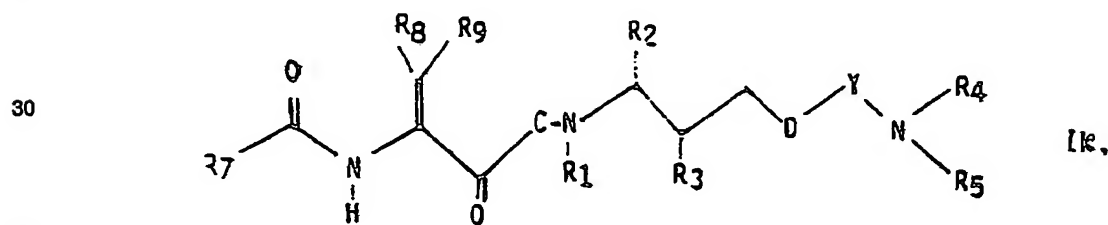


10 worin A, B, C, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, D und Y die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Verbindungen der Formel Ij

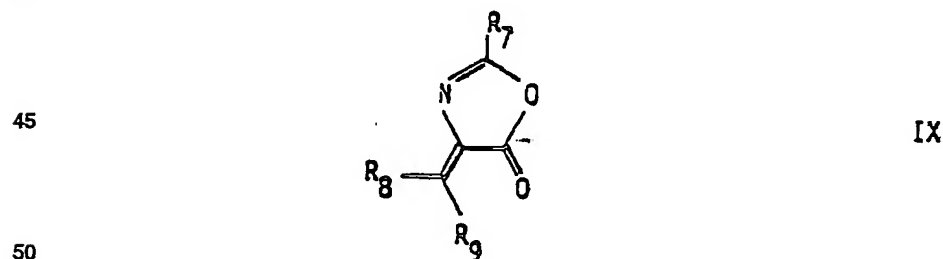


worin A, B, C, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, D und Y die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt, die Benzylgruppe katalytisch abgespalten.

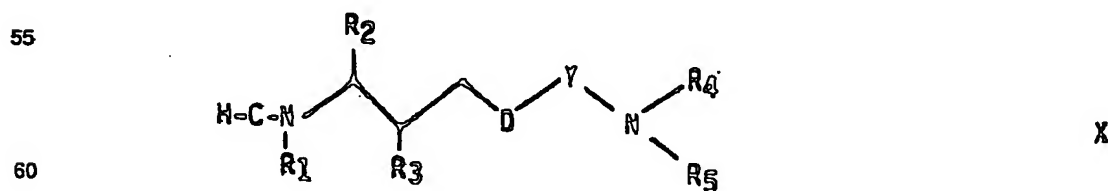
25 14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ik gemäss Anspruch 1



worin C, D, Y, R<sub>1</sub> bis R<sub>5</sub> und R<sub>7</sub> bis R<sub>9</sub> die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel IX



worin R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub> die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit Verbindungen der Formel X



worin C, D, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und Y die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt.

65 15. Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln mit reninhemmender Wirkung zur Behandlung der Hypertonie und der Herzinsuffizienz.